

DISSERTATION

Zeitabhängigkeit der endovaskulären Thrombektomie infolge intravenöser Thrombolyse für Patienten mit akuten ischämischen Schlaganfall

Time dependence of Endovascular Thrombectomy following Intravenous Thrombolysis for patients with acute ischaemic stroke

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Lora Wagner

Erstbetreuer: Prof. Dr. med. Heinrich J. Audebert

Datum der Promotion: 30.06.2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Zusammenfassung	6
Abstract	7
1. Einleitung	8
1.1 Akuttherapieverfahren des ischämischen Schlaganfalls	8
1.2 Darstellung des aktuellen Forschungsstandes	8
1.3 Einfluss von Zeit	9
1.4 Ziele dieser Dissertation	10
2. Methodik	11
2.1 Rahmenbedingungen dieser Studie	11
2.1.1 Studiendesign und Studienpopulation	11
2.1.2 Charakteristika der Patientenkohorte	12
2.2 Definition und Messung der Expositionsvariablen	12
2.3 Definition und Erhebung des klinischen Outcomes	13
2.4 Statistische Analysen	14
2.4.1 Primäre Analysen des klinischen Outcomes	14
2.4.2 Sekundäre Analysen des klinischen Outcomes	15
2.5 Benutzte Software und Programmiersprache	16
2.6 Stellungnahme zur Ethik	16
3. Ergebnisse	17
3.1 Studienpopulation	17
3.2 Fallzahlen	17
3.3 Ergebnisse aus Analysen des klinischen Outcomes	20
3.3.1 Einfluss von Zeit zur intravenösen Thrombolyse	20

3.3.2	Einfluss von Zeit zur endovaskulären Thrombektomie	21
3.3.3	Einfluss von Zeit zwischen Thrombolyse und Thrombektomie	22
4.	Diskussion	27
4.1	Kurze Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse.....	27
4.2	Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand.....	27
4.3	Stärken und Limitationen der Studie.....	28
4.4	Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung	29
5.	Schlussfolgerungen	31
	Literaturverzeichnis	32
	Eidesstattliche Versicherung	39
	Anteilerklärung an der erfolgten Publikation	40
	Druckexemplar der Publikation	41
	Lebenslauf	49
	Komplette Publikationsliste.....	50
	Danksagung	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Demographische und klinische Charakteristika der Patienten bei Einschluss.	18
Tabelle 2. Demographische und klinische Charakteristika der Patienten bei Einschluss, stratifiziert nach dem IVT-ET Zeitintervall.....	19
Tabelle 3. Odds Ratios für den Einfluss der Zeit-zur-IVT über die modifizierte Rankin Skala (mRS) 90 Tage nach Auftreten des akuten ischämischen Schlaganfalls.....	21
Tabelle 4. Odds Ratios für den Einfluss der Zeit-zur-ET über die modifizierte Rankin- Skala (mRS) 90 Tage nach Auftreten des akuten ischämischen Schlaganfalls.....	22
Tabelle 5. Odds Ratios für den Einfluss des IVT-ET Zeitintervalls über die modifizierte Rankin-Skala (mRS) 90 Tage nach Auftreten des akuten ischämischen Schlaganfalls	23

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Darstellung der Zeitvariablen	13
Abbildung 2. Flussdiagramm über Ein- und Ausschluss	17
Abbildung 3. Verteilung des 90-Tage-mRS Scores nach Kategorien des IVT-ET Zeitintervalls	24
Abbildung 4a. IVT-ET Zeitintervall und binäres OR für ein „ungünstiges“ funktionelles Outcome (mRS > 2) 90 Tage nach akutem ischämischen Schlaganfall.	25
Abbildung 4b. IVT-ET Zeitintervall und binäres RR für ein „ungünstiges“ funktionelles Outcome (mRS > 2) 90 Tage nach akutem ischämischen Schlaganfall.	25

Abkürzungsverzeichnis

95% KI	95%iges Konfidenzintervall
B-SPATIAL	Berlin - SPecific Acute Treatment in Ischemic or hAemorrhagic Stroke With Long Term Follow-up
ET	Endovaskuläre Thrombektomie
IQRL	Interquartilbereichsgrenzen
IVT	Intravenöse Thrombolyse
mRS	Modifizierte Rankin-Skala
MSU	Mobile Stroke Unit
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
STEMO	Stroke-Einsatz-Mobil
TIA	Transitorische ischämische Attacke

Zusammenfassung

Hintergrund und Ziel: Patienten, die einen akuten ischämischen Schlaganfall erlitten haben, profitieren maßgeblich von einer endovaskulären Thrombektomie (ET) auch nach einer intravenösen Thrombolyse (IVT), sofern diese Therapieoption für sie indiziert ist. Es gibt jedoch wenig Analysen bezüglich des Einflusses der Zeitlatenzen zwischen IVT und ET auf das klinische Outcome der Patienten. Unser Ziel war es daher, die Assoziation der IVT-ET-Zeitintervalle auf die funktionellen Ergebnisse nach 3 Monaten von Patienten, die beide Behandlungen erhalten, zu untersuchen.

Methoden: Auf der Grundlage des Registers „Berlin – Spezifische Akutbehandlung bei ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall mit langfristigem Ergebnis“ (B-SPATIAL) schlossen wir Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall zwischen dem 1. Januar 2016 und dem 31. Dezember 2019 ein. Wir schlossen nur Patienten ein, die sowohl eine IVT als auch eine ET erhielten, und analysierten die Ergebnisse anhand der modifizierten Rankin-Skala, gemessen an 3 Monaten nach Schlaganfallereignis. Zur Schätzung des Common Odds Ratio (cOR) und der 95%-Konfidenzintervalle (95% CI) wurde eine ordinale logistische Regression verwendet. Die Zeit zwischen IVT und ET wurde kontinuierlich (30-minütige Steigerung) sowie in vordefinierten Zeitintervallen analysiert. Um einen angemessenen Kontext bereitzustellen, führten wir parallele Wirkungsanalysen für die Zeit vom Beginn bis zur IVT und die Zeit vom Beginn bis zur ET durch.

Ergebnisse: Von den 11.049 B-SPATIAL-Patienten wurden 714 Patienten eingeschlossen, die eine IVT gefolgt von einer ET erhielten. Im Vergleich zu einer IVT-ET-Zeitverzögerung von mehr als 120 Minuten (Referenz) erhielten wir für ein IVT-ET-Fenster < 30 Minuten einen protektiven cOR von 0,41 (95 %-KI 0,22 bis 0,78); für 30 bis 120 Minuten, ein cOR von 0,52 (95 %-KI 0,33 bis 0,82). Wenn man das IVT-ET Intervall als kontinuierliche Variable betrachtet, führte jede 30-minütige Reduktion zu einer günstigen Verschiebung der mRS-Verteilung (cOR von 0,94, 95 %-KI 0,88 bis 1,00). Die Sekundäranalysen ergaben auch protektive Wirkungen einer kürzeren Zeitverzögerung gegen „schlechte“ funktionelle Ergebnisse nach 3 Monaten.

Zusammenfassung: Die Zeit zwischen IVT und ET hat einen Einfluss auf das funktionelle Ergebnis von Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, und zwar in einem ähnlichen Ausmaß wie die Zeit bis zur IVT und die Zeit bis zur ET.

Abstract

Background and aim: Patients with acute ischemic stroke benefit from endovascular thrombectomy (ET) after intravenous thrombolysis (IVT) if this therapy option is indicated for them. However, there are few analyses regarding the influence of a time delay between IVT and ET on the clinical outcome of patients. Therefore, our aim is to investigate this IVT-ET time delay on the functional outcomes at 3 months of patients treated with both IVT and ET.

Methods: Based on the registry “Berlin – Specific acute treatment for ischemic and hemorrhagic stroke with long-term outcome” (B-SPATIAL), we included patients with acute ischemic stroke between January 1, 2016 and December 31, 2019. We only included patients that received both IVT and ET, analyzing outcomes on the modified Rankin scale measured at 3 months after AIS. Ordinal logistic regression was used to estimate common odds ratio (cOR) and 95%–CI confidence intervals (CI). Time between IVT and ET was analyzed continuously (30min increase) as well as in predefined time intervals. To provide appropriate context, we conducted parallel effect analyses for time to IVT and to ET.

Results: Out of 11,049 B-SPATIAL patients, 714 receiving IVT followed by ET were included. Compared to having an IVT-ET time delay of greater than 120 minutes (reference), for an IVT-ET window < 30 minutes, we obtained a protective adjusted cOR of 0·41 (95% CI 0·22 to 0·78); for 30 to 120 minutes, an adjusted cOR of 0·52 (95% CI 0·33 to 0·82). Treating the IVT-ET as a continuous variable, each 30-minute reduction resulted in a favourable shift in the distribution of mRS (adjusted cOR of 0·94, 95% CI 0·88 to 1·00). The secondary analyses also found protective effects of a shorter time delay against “poor” functional outcomes at 3 months.

Conclusion: Time between IVT and ET has an impact on the functional outcome of patients with acute ischaemic stroke, in a similar magnitude as time to IVT and time to ET.

1. Einleitung

1.1 Akuttherapieverfahren des ischämischen Schlaganfalls

Beim akuten ischämischen Schlaganfall handelt es sich um eine plötzlich einsetzende Störung der zerebralen Perfusion im Stromgebiet des arteriellen Gefäßsystems (1, 2). Die häufigsten Ursachen hierfür sind insbesondere Embolien kardialer Genese sowie Mikro- oder Makroangiopathie durch Atherosklerose (1). Je nach Infarkttyp, Lokalisation und Symptombeginn stehen zur akuten Schlaganfallbehandlung grundsätzlich zwei Akuttherapieverfahren zur Verfügung, nämlich die intravenöse Thrombolyse (IVT) und die endovaskuläre Thrombektomie (ET) (1, 3, 4).

Die intravenöse Thrombolyse beschreibt ein Verfahren, bei dem nach Gabe von Alteplase (=rt-PA, rekombinanter gewebespezifischer Plasminogenaktivator) eine Auflösung von Fibrin im Thrombus induziert wird und so die zerebrale Reperfusion wiederhergestellt werden kann (3). Das zugelassene Zeitfenster für eine erfolgreiche Behandlung beträgt jedoch nur 4,5 Stunden mit der höchsten Wirksamkeit innerhalb der ersten 60 bis 90 Minuten (5). Bei der endovaskulären Thrombektomie hingegen wird der Thrombus mechanisch mittels eines arteriell eingebrachten Katheters entfernt (3). Prinzipiell bis zu 6 Stunden nach Symptombeginn ist die ET möglich, gelegentlich auch darüber hinaus (3, 6). Eingesetzt wird dieses Verfahren jedoch im Wesentlichen nur bei Verschlüssen der großen hirnersorgenden Arterien, insbesondere der distalen A. carotis interna und dem M1-bzw. proximalen M2-Abschnitt der A. cerebri media (3,6).

1.2 Darstellung des aktuellen Forschungsstandes

Die IVT findet seit über 20 Jahren bereits Anwendung in der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, wohingegen die ET eine erst seit wenigen Jahren etablierte Intervention darstellt (1). Im Jahr 2015 zeigten fünf randomisiert-kontrollierte Studien - MR CLEAN (7), EXTEND-IA (8), ESCAPE (9), REVASCAT (10) und SWIFT PRIME (11) - einen deutlichen Vorteil der ET gegenüber einer alleinigen IVT. Alle diese randomisiert-kontrollierten Studien berichteten über erhöhte Raten erfolgreicher Rekanalisationen sowie eine damit einhergehende erhöhte Wahrscheinlichkeit eines guten klinischen Outcomes (12). Eine Meta-Analyse aus diesen Studien konnte aufzeigen, dass Patienten, die mit einer ET behandelt wurden, ein weniger beeinträchtigt Outcome hatten als auch

vermehrt funktionelle Unabhängigkeit erreichten als Patienten, die mit einer alleinigen IVT behandelt wurden (13). Die daraus resultierende *Number needed to treat* bewegte sich zwischen 2 und 7. (14) Langzeit-Outcomes von zwei der oben genannten randomisiert-kontrollierten Studien zeigten weiterhin vorteilhafte Outcomes ein bis zwei Jahre nach Behandlung mit einer ET, ähnlich den Ergebnissen nach 90 Tagen (15, 16).

In einigen Publikationen wird die Ansicht vertreten, dass eine vorangegangene Behandlung mit einer IVT das ET-Verfahren optimiert, indem eine Erweichung des Thrombus, eine insgesamt Verkürzung der Prozedur und eine Erhöhung der Rekanalisationsrate erzielt werden können (17, 18). Darüber hinaus könne eine Vorbehandlung mit einer IVT dazu beitragen, weiter distal gelegene Thromben zu lysieren, welche der ET nicht zugänglich sind (19). Somit habe sich in den europäischen und amerikanischen Leitlinien die Empfehlung einer vorangehenden Behandlung mittels einer IVT für alle geeigneten Patienten mit großen Gefäßverschlüssen vor einer ET etabliert (20).

1.3 Einfluss von Zeit

Sowohl die IVT als auch die ET sind deutlich effektiver, je kürzer sie nach Symptombeginn des Schlaganfalls durchgeführt werden (21). Dies ist plausibel, da es bei zeitlich fortschreitender zerebraler Ischämie zu einer Ausdehnung des irreversibel geschädigten ischämischen Kernes und zu einem Untergang funktionsfähiger Neurone in der sogenannten Penumbra, also der unterversorgten Umgebung des Infarktkerns kommt (1). Ferner gibt es Hinweise darauf, dass der Thrombus bei voranschreitender Zeit gegenüber einer IVT widerstandsfähiger wird (22).

Nach Einführung der IVT und des therapeutischen Zeitfensters wurde das Paradigma „time is brain“ geschaffen (21). Die Relevanz der zeitlichen Optimierung aller Vorgänge des Schlaganfallmanagements, von der präklinischen Erfassung und dem Transport bis zur Aufnahme auf die entsprechende Station, sollte damit verdeutlicht werden. Bezüglich der prähospitalen Phase hat sich neben den konventionellen Notarzttransporten in den vergangenen Jahren der Einsatz sogenannter Mobile Stroke Units (MSU's) bewährt. Die MSU's (in Berlin: Stroke-Einsatz-Mobil, kurz STEMO) sind mit einem Computertomographen und Point-of-Care-Labor ausgestattet, um die präklinische Diagnose, Triage und die IVT-Behandlung von Schlaganfallpatienten zu erleichtern (23). Im Durchschnitt konnte in Berlin die Zeit bis zur IVT um 25 Minuten verkürzt werden (23).

Auch für die Behandlung mit einer ET ist ein möglichst schneller Beginn nach Symptombeginn und damit ein kurzes Zeitintervall von großer Wichtigkeit, um ein möglichst patientenbezogenes gutes klinisches Outcome und funktionelle Unabhängigkeit zu erreichen (24).

1.4 Ziele dieser Dissertation

Der Einfluss von Zeit, die typischerweise als Zeit vom Auftreten der Symptome oder des „Last seen well“ (= letzter erinnerlicher Zeitpunkt, zu dem keine Symptome vorhanden waren) bis zum Behandlungsbeginn gemessen wird, ist ein allgemein gut erforschtes Thema bei Schlaganfällen. Allerdings wurden die potenziellen Auswirkungen der spezifischen Zeitlatenzen zwischen den Akuttherapieverfahren, also zwischen der IVT und der ET, nur unzureichend untersucht. Von Interesse ist dabei die Quantifizierung dieses Effekts, um ein besseres Verständnis des Behandlungsmechanismus zu fördern. Es könnte auch als einfach zu messender Qualitätsindikator für das innerklinische Prozessmanagement dienen.

Unser Ziel war es, bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall, die sowohl mit einer IVT als auch mit einer ET behandelt wurden, den Einfluss des Zeitintervalls zwischen diesen Akuttherapien auf das funktionelle Outcome zu untersuchen. Dieses Outcome wurde anhand der modifizierten Rankin-Skala (mRS) 90 Tage nach dem Schlaganfall gemessen. Darüber hinaus wurden aufgrund der engen Korrelation sowohl die Zeit von Symptombeginn oder „Last seen well“ bis zur IVT als auch die Zeit von Symptombeginn oder „Last seen well“ bis zur ET bezüglich des oben genannten Outcomes berücksichtigt und analysiert.

2. Methodik

2.1 Rahmenbedingungen dieser Studie

2.1.1 Studiendesign und Studienpopulation

Für diese retrospektive Beobachtungsstudie wurden die Daten des sogenannten B-SPATIAL-Registers (**B**erlin - **S**Pecific **A**cute **T**reatment in **I**schemic or **h**Aemorrhagic Stroke **W**ith **L**ong **T**erm **F**ollow-up) verwendet. Bei B-SPATIAL (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03027453) handelt es sich um ein prospektives Register, das umfangreiche Daten von Patienten enthält, die aufgrund eines akuten Schlaganfalls oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) mit möglicher Akutbehandlungsoption in einem von 15 Krankenhäusern in Berlin behandelt wurden (25). Die Datenerhebung für B-SPATIAL begann am 1. Januar 2016 und endete am 30. April 2021 mit Abschluss der Erhebung des Follow-Up's. Der letzte Patient wurde mit dem Ereignisdatum 31. Januar 2020 eingeschlossen. Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 18 Jahren jeden Geschlechts sowie eine ICD-10 Diagnose eines ischämischen (I63) oder hämorrhagischen (I61) Schlaganfalls oder einer TIA (G45.0-G45.3 und G45.5-G45.9) sowie ein Symptombeginn innerhalb von 6 Stunden vor Ankunft der Patienten im Krankenhaus oder vor Ankunft des Rettungspersonals am Einsatzort. Zum Ausschluss aus B-SPATIAL führte eine Symptomremission vor Ankunft im Krankenhaus oder des Rettungspersonals oder die Diagnose einer primären subarachnoidalen Hirnblutung. Darüber hinaus enthält das Register - neben dem konventionellen Notarzttransport - Daten von Patienten, die mit einem der drei Berliner STEMO's transportiert und behandelt wurden (26). Der Betrieb der drei STEMO's sowie der dafür notwendigen Arbeitskräfte erfolgt über die Berliner Feuerwehr (26) und die Notarzt-stellenden Kliniken.

Die Patienten oder ihre gesetzlichen Vertreter wurden postalisch über den Nutzen und die Vorgehensweise des Datenregisters informiert und aufgeklärt. Patientendaten aus den teilnehmenden Krankenhäusern wurden von Studienassistenten und -assistentinnen aus den Klinikinformationssystemen entnommen und unter Verwendung von Pseudonymen in die Registerdatenbank eingegeben. Informationen zum funktionellen Outcome (modifizierte Rankin-Skala) und Lebensqualität wurden durch direkten Kontakt mit dem Patienten durch telefonische Interviews oder Fragebögen durch die Studienassistenten und -assistentinnen erfragt und ebenfalls dokumentiert. Die Dokumentation der

Daten erfolgte digital über die webbasierte Software „REDCap“ (Research Electronic Data Capture). Bei ausbleibender telefonischer oder schriftlicher Antwort der Patienten wurde nach vier Monaten über die amtlichen Melderegister Auskunft über den Vitalstatus und die Wohnsituation eingeholt.

Dem vorliegenden Projekt wurden die Daten des B-SPATIAL-Registers bis einschließlich 31. Dezember 2019 zur Verfügung gestellt. Zur Analyse der Zeitabhängigkeit der ET infolge einer IVT wurden nur Patienten eingeschlossen, die mit beiden genannten Akuttherapien behandelt wurden. Patienten mit primärer Hirnblutung wurden zusätzlich ausgeschlossen, da bei diesen Patienten weder eine Indikation für eine IVT noch für eine ET besteht. Zudem wurden Patienten mit Durchführung einer intra-arteriellen Thrombolyse ausgeschlossen, da bei dieser Form eine Thrombolyse zeitgleich oder infolge einer ET stattfindet.

2.1.2 Charakteristika der Patientenkohorte

Aus der webbasierten Software „REDCap“ extrahierten wir unter Generierung einer Microsoft Excel-Datei diverse Patientendaten. Dazu gehörten Alter, Geschlecht, Blutdruckparameter, Blutglucosegehalt und Komorbiditäten, einschließlich Vorhandensein von Vorhofflimmern, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie. Zusätzlich wurden klinische Parameter anhand des National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), einer Skala zur Beurteilung der Schwere des Schlaganfalls (27), und der Lokalisation des Gefäßverschlusses erfasst. Diese Lokalisation umfasst Verschlüsse der A. carotis interna, der A. cerebri anterior, der A. cerebri media und der A. cerebri posterior.

2.2 Definition und Messung der Expositionsvariablen

Drei Zeitintervall-Variablen wurden als Expositionen evaluiert: die Zeit von Symptombeginn zur IVT (Zeit-zur-IVT), die Zeit von Symptombeginn zur ET (Zeit-zur-ET) und insbesondere die Zeit zwischen IVT und ET, auf der der wesentliche Fokus dieser Arbeit liegt. Der Zeitpunkt der IVT ist definiert als der Zeitpunkt, bei dem nach Legen der peripheren Venenverweilkanüle die IVT durch eine Bolusinjektion initiiert wird. Der Zeitpunkt der ET ist definiert als der Zeitpunkt, bei dem die entsprechende Leiste des Patienten punktiert wird und die Katheterisierung erfolgt. Die Zeit-zur-IVT und die Zeit-zur-ET wurden jeweils

durch Subtraktion des Zeitpunktes der jeweiligen Behandlungsinitiationen vom Zeitpunkt des Symptombeginnes oder des „Last seen well“ errechnet.

Für die Analysen verwendeten wir zum einen kategoriale und zum anderen kontinuierliche Zeitvariablen. Alle drei Variablen wurden für die Analysen in drei Kategorien („kurz“, „mittel“ und „lang“) eingeteilt: Zeit-zur-IVT: <60 Minuten, 60-120 Minuten und >120 Minuten; Zeit-zur-ET: <120 Minuten, 120-280 Minuten und >280 Minuten; IVT-ET Zeitintervall: <30 Minuten, 30-120 Minuten und >120 Minuten. Weiterhin wurden die Zeitvariablen als kontinuierliche Variablen in 30-minütige Reduktionen eingeteilt und gemessen.

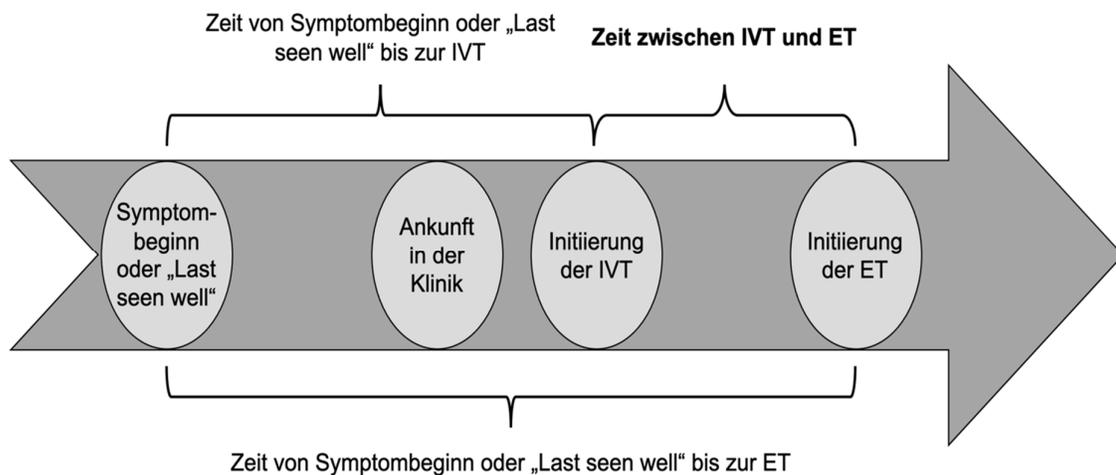


Abbildung 1. Darstellung der Zeitvariablen

Eigene Darstellung

Diese Abbildung gilt nicht für Patienten, die in einem STEMO behandelt und transportiert wurden. Die Lysetherapie in den STEMO's erfolgt üblicherweise vor Ankunft in der Klinik.

2.3 Definition und Erhebung des klinischen Outcomes

Als primäres Outcome wählten wir den funktionellen Status der Patienten, den wir anhand der modifizierten Rankin Skala (mRS) 90 Tage nach Auftreten des Schlaganfalls erhoben. Die mRS ist eine siebenstufige ordinale Messskala zur Beurteilung des Ausmaßes der Behinderung nach einem Schlaganfall, bei der der Messwert 0 keine Symptomatik und der Messwert 6 den Tod infolge des Schlaganfalls beschreibt (27). Sie ist das am

häufigsten gewählte Instrument zur Bewertung des funktionellen Status nach Schlaganfall (27). Der mRS Score wurde telefonisch durch die Studienassistenten und -assistentinnen ungefähr 90 Tage nach dem Ereignis erfragt und anschließend unabhängig durch zwei verblindete Neurologen validiert.

Zur Darstellung von Ergebnissen, die einen dichotomen funktionellen Status erforderten, konzipierten wir eine sekundäre Kategorisierung des mRS nach 90 Tagen in „gutes“ und „ungünstiges“ Outcome. Wir definierten ein „gutes“ funktionelles Outcome als einen 90-Tage mRS Score von 0, 1 oder 2, wohingegen ein „ungünstiges“ funktionelles Outcome in unseren Analysen ein 90-Tage mRS Score von 3, 4, 5 oder 6 darstellt. Diese Kategorisierung erfolgte in Ablehnung an verfügbare Literatur (7, 8, 9, 10, 11).

2.4 Statistische Analysen

Zur Beschreibung der Studienpopulation präsentieren wir Mittelwerte und ihre entsprechenden Standardabweichungen für alle normalverteilten Variablen sowie Mediane und Interquartilbereichsgrenzen (IQRL) für alle kontinuierlichen und ordinalen Variablen. Für kategoriale Variablen geben wir Häufigkeiten und Prozentsätze an. Unser Ziel bei der Präsentation der Charakteristika der Studienpopulation war es, die potentielle Anwendbarkeit unserer Ergebnisse auf andere Patientenpopulationen zu bestimmen. Zum Vergleich dieser Faktoren zwischen den Expositionsgruppen haben wir zusätzlich eine Stratifizierung vorgenommen und die Fallzahlen in einer separaten Tabelle dargestellt.

2.4.1 Primäre Analysen des klinischen Outcomes

Wir verwendeten die ordinale logistische Regression, um Effektschätzungen zu erhalten, die die ordinale Skala des 7-Punkte-mRS-Scores berücksichtigen. Wir haben die oben genannte klinische Kategorisierung von „kurz“, „mittel“ und „lang“ für die Expositionsvariablen verwendet. Neben der vordergründigen Bewertung der Rolle der IVT-ET-Zeitlatenz präsentieren wir außerdem auch Ergebnisse aus ordinalen logistischen Regressionsmodellen für die Zeit-zur-IVT und die Zeit-zur-ET. Wir haben nicht-adjustierte und adjustierte common Odds Ratios (cOR) mit entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen (95% KI) geschätzt.

Als mögliche Störgrößen wurden diejenigen Variablen ausgewählt, von denen angenommen wird, dass sie häufige Einflussfaktoren für die Exposition oder Risikofaktoren für das

Outcome sind. Wir haben die folgenden kontinuierlichen Variablen, die bei der Aufnahme zur Hospitalisierung erhalten wurden, in die angepassten Modelle aufgenommen: Alter, NIHSS, Blutdruck, Blutzucker und Zeit-zur-IVT sowie die folgenden kategorialen Variablen: Geschlecht, Diagnose von Vorhofflimmern, Diabetes mellitus oder Bluthochdruck (oder entsprechender Medikamenteneinnahme), Krankenhausgröße (eine Variable, die darauf basiert, dass ein bestimmtes Krankenhaus $< 4\%$, $4\%–10\%$ oder $> 10\%$ der gesamten Studienpopulation behandelt), und die Lokalisation des Gefäßverschlusses. Wir haben die Variable „Krankenhausgröße“ erstellt, um die relative Größe der Kliniken für strukturelle Faktoren wie geografische Lage, Erfahrungsniveau der Krankenhausärzte, Behandlungsprozesse und Arbeitsabläufe zu erfassen. Von den 15 teilnehmenden Kliniken wurden fünf in jede Kategorie aufgenommen: (1) Behandlung von $< 4\%$, (2) Behandlung von $4\%–10\%$ und (3) Behandlung von $> 10\%$ der Studienpopulation.

Die Angaben zu Blutzucker bei Aufnahme, systolischer und diastolischer Blutdruck bei Aufnahme und mRS nach 90 Tagen fehlten bei $> 10\%$ der Studienpopulation. Es wurde angenommen, dass fehlende Werte unabhängig von der Variablen selbst fehlen („Missing at random“ - MAR) und wurden daher unter Verwendung von Multipler Imputation mit 10 imputierten Datensätzen geschätzt. Die primären Analysen wurden an den imputierten Datensätzen durchgeführt.

2.4.2 Sekundäre Analysen des klinischen Outcomes

Um Ergebnisse für die sekundäre Expositionsskala darzustellen, in der wir die IVT-ET-Zeitlatenz als kontinuierliche Variable in 30-Minuten-Schritten betrachteten, wurde ebenso die ordinale logistische Regression unter Berücksichtigung derselben Störgrößen und unter Nutzung von Multipler Imputation verwendet. Auch hierbei wurden nicht-adjustierte und adjustierte common Odds Ratios (cOR) mit entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen (95% KI) geschätzt.

Die vordergründige Expositionsvariable, die IVT-ET-Zeitlatenz, wurde mithilfe von Splines mit 30-minütigen Knoten modelliert. Ein Spline ist eine Funktion, die den Verlauf miteinander verknüpfter Polynome wiedergibt. Diese Polynomstücke treffen an Stellen aufeinander, die als Knoten bezeichnet werden (28). Als Referenz nutzten wir den 60-Minuten-Knoten, der aufgrund der sogenannten „Goldenen Stunde“ des Schlaganfalls, also dem Zeitintervall mit der höchsten Wirksamkeit der IVT, gewählt wurde (29). Diese Sekundäranalyse wurde nur in vollständig erfassten Fällen durchgeführt (keine imputierten

Werte). Wir präsentieren eine grafische Darstellung der binären OR-Schätzungen für ein „ungünstiges“ Ergebnis ($mRS > 2$), die unter Verwendung multivariabler logistischer Regressionsmodelle berechnet wurden. Diese Darstellung wurde an die oben genannten potenziellen Störgrößen adjustiert.

Das binäre OR wird häufig als Synonym für Relatives Risiko (RR) fehlinterpretiert (30). Da die Häufigkeit eines ungünstigen Outcomes in unserer Studienpopulation etwa 50% betrug, entschieden wir uns für eine zusätzliche Modifikation der oben genannten Sekundäranalyse des binären OR. Wir verwendeten erneut Splines, um die IVT-ET-Zeitlatenz zu modellieren, und erhielten diesmal angepasste Schätzungen des Relativen Risikos (RR) für das binäre Outcome unter Verwendung eines modifizierten Poisson-Regressionsansatzes mit robusten Standardfehlern. Diese Ergebnisse für ein ungünstiges funktionelles Outcome wurden auch mit dem 60-Minuten-Intervall als Referenz visualisiert.

2.5 Benutzte Software und Programmiersprache

Für die vorliegenden Ergebnisse benutzten wir die Software STATA/IC 14 (STATA Corp Ltd., College Station, TX, USA). Sogenannte „do-files“ wurden zur zentralen Datenpräparation, zur deskriptiven und analytischen Statistik sowie zur Datenvisualisierung programmiert. Eine „do-file“ ist eine Zusammenstellung einer oder mehrerer Befehle, die die Möglichkeit bietet, nach Ausführung dieser Befehle die gewünschten statistischen Ergebnisse zu erhalten.

2.6 Stellungnahme zur Ethik

Eine Einverständniserklärung der Patienten oder ihrer gesetzlichen Vertreter war nicht erforderlich, da es sich bei B-SPATIAL um ein Qualitätssicherungsregister handelt. Allerdings bestand gemäß Datenschutzkonzept zu mehreren Zeitpunkten die Möglichkeit, der gesamten Dokumentation jeglicher Daten im Register oder nur der Teilnahme an dem Follow-up zu widersprechen (26). B-SPATIAL besitzt ein Ethikvotum der lokalen Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin (EA1/208/21).

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Das Flussdiagramm in Abbildung 2 zeigt, woraus unsere endgültige Stichprobengröße resultierte. Zwischen dem 1. Januar 2016 und dem 31. Dezember 2019 erfüllten insgesamt 11.049 Patienten die Kriterien zum Einschluss in das B-SPATIAL-Register. Aus dieser Gesamtzahl wurden Patienten ausgeschlossen, die keinen akuten ischämischen Schlaganfall erlitten haben, weder eine IVT, eine ET noch die Kombination aus beidem erhielten oder mit einer intraarteriellen Thrombolyse behandelt wurden. Somit wurden für unsere Studie 714 Patienten eingeschlossen, die sowohl mit einer IVT als auch einer ET behandelt wurden. Von diesen Patienten wurden wiederum 133 Patienten von einem der drei Berliner STEMO's transportiert und behandelt.

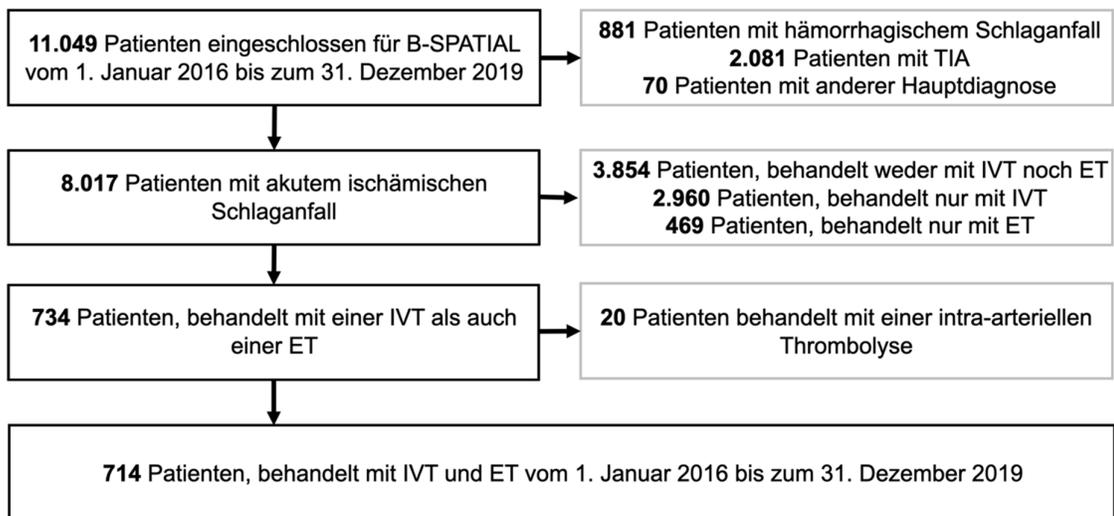


Abbildung 2. Flussdiagramm über Ein- und Ausschluss

Modifiziert nach Wagner et al., 2022

3.2 Fallzahlen

Die Patienten dieser Studie (n=714), die mit einer IVT als auch einer ET behandelt wurden, hatten bei Einschluss ein mittleres Alter von 72 Jahren (Standardabweichung [SD]: 14 Jahre) und eine Medianpunktzahl des NIHSS von 15 (Interquartilsabstand [IQR]: 10-

Zeit von Symptombeginn oder „Last seen well“ bis zur IVT (min)	112 (64)
<i>Mittel (SD)</i>	90 (68–135)
<i>Median (IQR)</i>	
Zeit von Symptombeginn oder „Last seen well“ bis zur ET (min)	
<i>Mittel (SD)</i>	194 (131)
<i>Median (IQR)</i>	169 (130–224)
Zeit zwischen IVT und ET (min)	
<i>Mittel (SD)</i>	82 (116)
<i>Median (IQR)</i>	66 (44–92)

SD: Standardabweichung; IQR: Interquartilsabstand; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; IVT: Intravenöse Thrombolyse; ET: Endovaskuläre Thrombektomie; STEMO: Stroke Einsatz Mobil; *Variable hatte <10% fehlende Werte vor Multipler Imputation; **Variable hatte >10% fehlende Werte; alle anderen Variablen hatten keine fehlenden Werte.

Zusätzlich sind in Tabelle 2 die demographischen und klinischen Charakteristika der Patienten nach Stratifizierung nach den jeweiligen Expositionsgruppen dargestellt.

Tabelle 2. Demographische und klinische Charakteristika der Patienten bei Einschluss, stratifiziert nach dem IVT-ET Zeitintervall

Modifiziert nach Wagner et al., 2022

	IVT-ET Zeitintervall		
	<30 Minuten	30-120 Minuten	>120 Minuten
Studienteilnehmer <i>n</i>	71	551	92
Patienten transportiert im MSU <i>n</i> (%)	4 (1)	103 (14)	26 (4)
Alter (Jahre) <i>Mittel (SD)</i>	70 (15)	72 (14)	72 (13)
<i>Median (IQR)</i>	70 (58-81)	75 (63-81)	75 (65-82)
Geschlecht (weiblich)* <i>n</i> (%)	35 (49)	287 (52)	42 (46)
Krankenhausgröße			
<4% <i>n</i> (%)	5 (7)	48 (9)	7 (8)
4-10% <i>n</i> (%)	16 (23)	154 (28)	29 (32)
>10% <i>n</i> (%)	50 (70)	349 (63)	56 (61)
Komorbiditäten			
Vorhofflimmern* <i>n</i> (%)	24 (34)	206 (38)	41 (45)
Diabetes mellitus* <i>n</i> (%)	18 (25)	123 (22)	20 (22)
Arterielle Hypertension* <i>n</i> (%)	56 (79)	426 (77)	78 (85)
NIHSS* <i>Median (IQR)</i>	16 (13-20)	15 (10-19)	13 (7-19)
Systolischer Blutdruck (mmHg)** <i>Mittel (SD)</i>	156 (30)	155 (29)	156 (26)
Diastolischer Blutdruck (mmHg)** <i>Mittel (SD)</i>	85 (15)	85 (17)	86 (16)

Blutzucker (mg/dl)** Mittel (SD)	136 (41)	135 (42)	134 (41)
Gefäßverschluss			
A. carotis interna n (%)	5 (7)	64 (12)	7 (8)
A. cerebri anterior n (%)	4 (6)	11 (2)	3 (3)
A. cerebri media n (%)	35 (49)	359 (65)	60 (65)
A. cerebri posterior n (%)	5 (7)	15 (3)	3 (3)
Andere oder keine Information gegeben n (%)	22 (31)	102 (18)	19 (21)
Zeit von Symptombeginn oder „Last seen well“ bis zur IVT (min)			
Mittel (SD)	126	111	105
Median (IQR)	108 (74-170)	89 (67-135)	91 (70-129)
Zeit von Symptombeginn oder „Last seen well“ bis zur ET (min)			
Mittel (SD)	145	178	330
Median (IQR)	125 (95-185)	163 (130-205)	257 (219-314)
Zeit zwischen IVT und ET (min)			
Mittel (SD)	19	67	225
Median (IQR)	20 (11-26)	65 (49-83)	144 (133-179)

SD: Standardabweichung; IQR: Interquartilsabstand; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; IVT: Intravenöse Thrombolyse; ET: Endovaskuläre Thrombektomie; STEMO: Stroke Einsatz Mobil; *Variable hatte <10% fehlende Werte vor Multipler Imputation; **Variable hatte >10% fehlende Werte; alle anderen Variablen hatten keine fehlenden Werte.

3.3 Ergebnisse aus Analysen des klinischen Outcomes

3.3.1 Einfluss von Zeit zur intravenösen Thrombolyse

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein kürzeres Zeitintervall zwischen Symptombeginn oder „Last seen well“ bis zur Einleitung der IVT („Zeit-zur-IVT“) mit günstigen Verschiebungen in der Verteilung der funktionellen mRS-Scores assoziiert ist. Für jede 30-minütige Verkürzung des Zeitintervalls beträgt die adjustierte cOR für den mRS nach 90 Tagen 0,93 (95% KI 0,86–1,00). Die Punktschätzungen für die verschiedenen Kategorien verdeutlichen diesen Effekt jedoch noch ausgeprägter. Der adjustierte cOR für die „frühe“ IVT (< 60 Minuten nach Beginn der Symptome oder „Last seen well“) beträgt 0,54 (95% KI 0,34-0,88), während der adjustierte cOR für die IVT innerhalb von 60-120 Minuten 0,83 (95% KI 0,60-1,15) beträgt, beide im Vergleich zur „späten“ Kategorie von >120 Minuten.

Tabelle 3. Odds Ratios für den Einfluss der Zeit-zur-IVT über die modifizierte Rankin-Skala (mRS) 90 Tage nach Auftreten des akuten ischämischen Schlaganfalls

Modifiziert nach Wagner et al., 2022

Zeit zwischen Symptombeginn oder „Last seen well“ und IVT	mRS nach 90 Tagen	
	nicht-adjustierte cOR (95% KI)	adjustierte cOR* (95% KI)
Kategorien der primären Exposition		
< 60 Minuten (n=104)	0,46 (0,30–0,72)	0,54 (0,34–0,88)
60 – 120 Minuten (n=394)	0,82 (0,60–1,13)	0,83 (0,60–1,15)
> 120 Minuten (n=219)	1 -Referenz-	1 -Referenz-
Exposition als kontinuierliche Variable		
30-minütige Reduktionen	0,92 (0,86–0,98)	0,93 (0,86–1,00)

cOR: common Odds ratio; KI: 95%iges Konfidenzintervall; IVT: Intravenöse Thrombolyse; ET: Endovaskuläre Thrombektomie; mRS: modifizierte Rankin-Skala
 *adjustiert für: Alter, Geschlecht, NIHSS, Blutdruck, Butzucker, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Krankenhausgröße und Gefäßverschluss.

3.3.2 Einfluss von Zeit zur endovaskulären Thrombektomie

Auf einen ähnlichen Effekt des zeitlichen Einflusses weisen die Ergebnisse zur Analyse der Zeit von Symptombeginn oder „Last seen well“ bis zur Initiierung der ET (Zeit-zur-ET) hin. Hierbei konnte für jede 30-minütige Reduktion des Zeitintervalls ein adjustierter cOR für den mRS nach 90 Tagen von 0,94 (95% KI 0,89–0,99) errechnet werden. Nach Kategorisierung der Exposition ergibt sich ein adjustierter cOR von 0,40 (95% KI 0,22–0,71) für <120 Minuten und 0,61 (95% KI 0,37–1,01) für 120–280 Minuten, jeweils im Vergleich zur späten Referenzkategorie (>280 Minuten).

Tabelle 4. Odds Ratios für den Einfluss der Zeit-zur-ET über die modifizierte Rankin-Skala (mRS) 90 Tage nach Auftreten des akuten ischämischen Schlaganfalls

Modifiziert nach Wagner et al., 2022

Zeit zwischen Symptombeginn oder „Last seen well“ und ET	mRS nach 90 Tagen	
	nicht-adjustierte cOR (95% KI)	adjustierte cOR* (95% KI)
Kategorien der primären Exposition		
< 120 Minuten (n=113)	0,39 (0,22–0,67)	0,40 (0,22–0,71)
120 – 280 Minuten (n=522)	0,72 (0,44–1,17)	0,61 (0,37–1,01)
> 280 Minuten (n=82)	1 -Referenz-	1 -Referenz-
Exposition als kontinuierliche Variable		
30-minütige Reduktionen	0,95 (0,91–1,00)	0,94 (0,89–0,99)

cOR: common Odds ratio; KI: 95%iges Konfidenzintervall; IVT: Intravenöse Thrombolyse; ET: Endovaskuläre Thrombektomie; mRS: modifizierte Rankin-Skala
*adjustiert für: Alter, Geschlecht, NIHSS, Blutdruck, Butzucker, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Krankenhausgröße und Gefäßverschluss.

3.3.3 Einfluss von Zeit zwischen Thrombolyse und Thrombektomie

Nach Adjustierung für die relevanten Störgrößen und in Referenz zur „langen“ Zeitperiode (> 120 Minuten) konnte in der Primäranalyse festgestellt werden, dass eine „kurze“ (< 30 Minuten) oder „mittlere“ (30-120 Minuten) Zeitlatenz zwischen einer IVT und einer ET mit einer günstigen Verschiebung zu niedrigeren 90-Tage-mRS-Scores hin, verbunden war. Die cOR's aus den vollständig angepassten ordinalen Regressionsmodellen veranschaulichen diese Punktschätzungen. Gegenüber der Referenz des „langen“ Zeitintervalls (> 120 Minuten), ergab sich für ein „kurzes“ IVT-ET Zeitintervall ein vorteilhafter angepasster cOR von 0,41 (95% KI 0,22 bis 0,78) und für ein „mittleres“ IVT-ET Zeitintervall ein vorteilhafter angepasster cOR von 0,52 (95% KI 0,33 bis 0,82).

Bei Betrachtung des IVT-ET Zeitintervalls als kontinuierliche Variable in der Primäranalyse ergab sich für jede 30-minütige Verkürzung der Zeit eine günstige Verschiebung zu niedrigeren 90-Tage-mRS-Scores hin. Diese basiert auf der Punktschätzung, das statistische Ergebnis ist jedoch nicht signifikant (angepasster cOR von 0,94, 95% KI 0,88 bis 1,00). Alle resultierenden OR's mit 95% KI's aus primärer und sekundärer Analyse für das IVT-ET Zeitintervall lassen sich aus Tabelle 4 entnehmen.

Die unvorteilhafte Assoziation zwischen längerem IVT-ET-Zeitintervall bei Patienten, die beide Behandlungen erhielten, und dem 90-Tage-mRS Score ist in Abbildung 3 grafisch dargestellt. Es zeigt die nicht-adjustierte mRS-Verteilung über die drei primären Kategorien des Zeitintervalls. Je kürzer das IVT-ET-Zeitintervall ist, desto günstiger ist die Verschiebung hin zu niedrigeren 90-Tage-mRS-Scores.

In ähnlicher Weise zeigt Abbildung 4a einen Anstieg des adjustierten binären OR für ein „ungünstiges“ funktionelles Outcome anhand des 90-Tage-mRS Scores mit zunehmend längerem Intervall zwischen IVT und ET. Abbildung 4b zeigt die Modifikation von Abbildung 4a unter Verwendung von RR's anstelle von OR's. Für insgesamt 573 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, die mit einer IVT und einer ET behandelt wurden, lagen vollständige Fallinformationen vor.

Tabelle 5. Odds Ratios für den Einfluss des IVT-ET Zeitintervalls über die modifizierte Rankin-Skala (mRS) 90 Tage nach Auftreten des akuten ischämischen Schlaganfalls

Modifiziert nach Wagner et al., 2022

Zeitintervall zwischen IVT und ET	mRS nach 90 Tagen	
	nicht-adjustierte cOR (95% KI)	adjustierte cOR* (95% KI)
Kategorien der primären Exposition		
< 30 Minuten (n=71)	0,64 (0,35 – 1,17)	0,41 (0,22–0,78)
30 – 120 Minuten (n=554)	0,71 (0,46–1,10)	0,52 (0,33–0,82)
> 120 Minuten (n=92)	1 -Referenz-	1 -Referenz-
Exposition als kontinuierliche Variable		
30-minütige Reduktionen	0,97 (0,92–1,02)	0,94 (0,88–1,00)

cOR: common Odds ratio; KI: 95%iges Konfidenzintervall; IVT: Intravenöse Thrombolyse; ET: Endovaskuläre Thrombektomie; mRS: modifizierte Rankin-Skala

*adjustiert für: Alter, Geschlecht, NIHSS, Blutdruck, Butzucker, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Krankenhausgröße, Gefäßverschluss, und Zeit-zur-IVT.

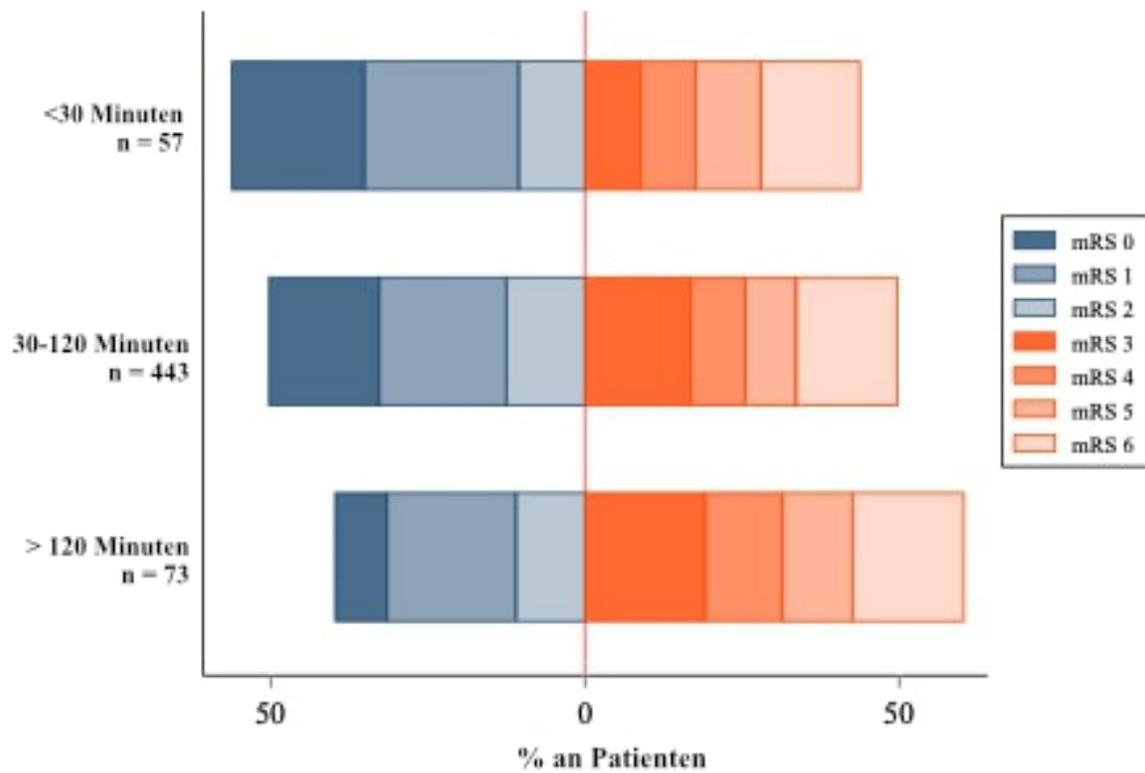


Abbildung 3. Verteilung des 90-Tage-mRS Scores nach Kategorien des IVT-ET Zeitintervalls
 Modifiziert nach Wagner et al., 2022

Das IVT-ET Zeitintervall entspricht der verstrichenen Zeit zwischen intravenöser Thrombolyse (IVT) und endovaskulärer Thrombektomie (ET). Weniger als 30 Minuten entsprechen einer „kurzen“, 30 – 120 Minuten einer „mittleren“ und mehr als 120 Minuten einer „langen“ IVT-ET-Zeitlängenz. Die modifizierte Rankin-Skala (mRS) ist ein Maß für den Grad der Behinderung von 0 (keine Symptomatik) bis 6 (Tod). Dieses nicht-adjustierte Slideplot enthält Daten von 573 Patienten ohne Verwendung von imputierten Werten. Bei 141 Patienten fehlten die 90-Tage-mRS.

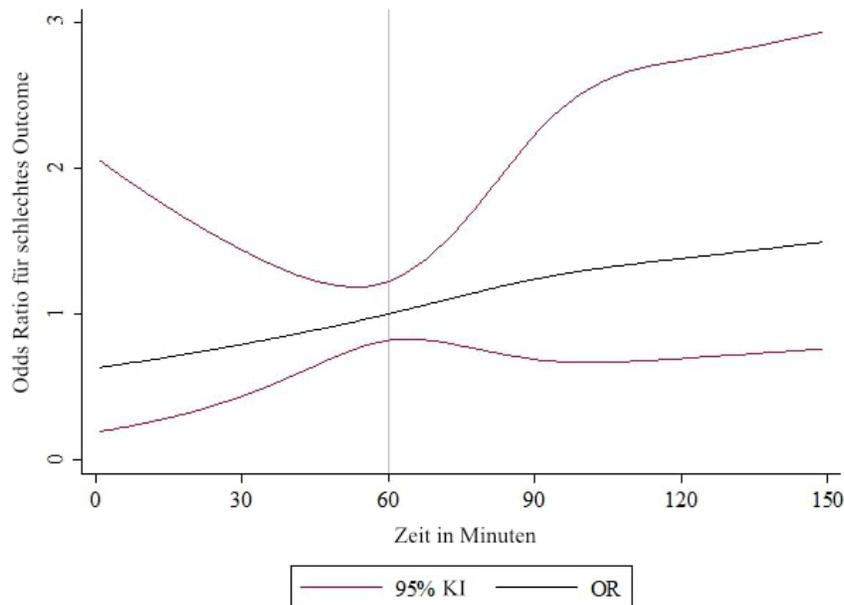


Abbildung 4a. IVT-ET Zeitintervall und binäres OR für ein „ungünstiges“ funktionelles Outcome (mRS > 2) 90 Tage nach akutem ischämischen Schlaganfall.

Modifiziert nach Wagner et al., 2022

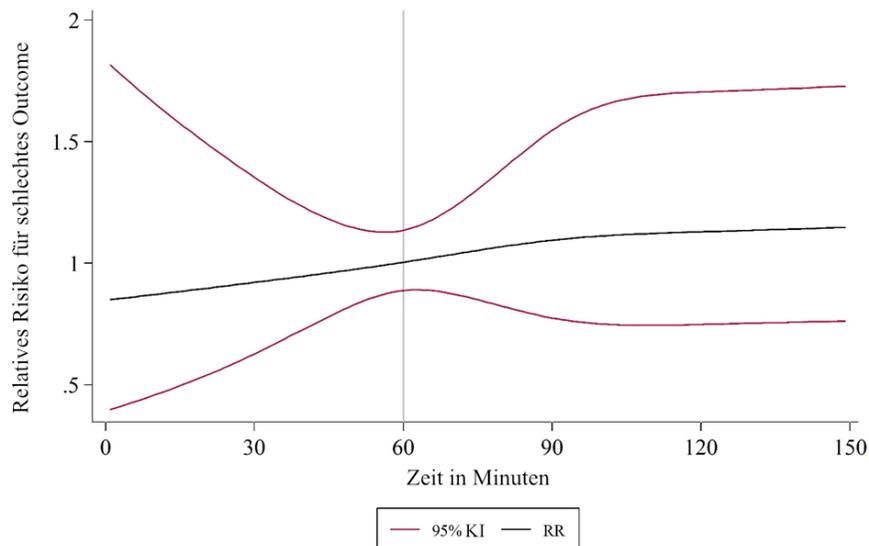


Abbildung 4b. IVT-ET Zeitintervall und binäres RR für ein „ungünstiges“ funktionelles Outcome (mRS > 2) 90 Tage nach akutem ischämischen Schlaganfall.

Modifiziert nach Wagner et al., 2022

Die Zeitlatenz zwischen IVT und ET wurde als kontinuierliche Expositionsvariable unter Verwendung von Splines modelliert. Eine IVT-ET-Zeitlatenz von 60 Minuten stellt die Referenz dar. Die angezeigten OR- und RR-Schätzwerte für ein „ungünstiges“ funktionelles Ergebnis (mRS > 2)

wurden aus einem logistischen Regressionsmodell erhalten. Es wurde für Alter, Geschlecht, NIHSS, Blutdruck, Blutzucker, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Krankenhausgröße, Gefäßverschluss und Zeit-zur-IVT in einer vollständigen Fallanalyse (n=573) adjustiert. Siehe Methoden für detaillierte Variablenbeschreibungen.

4. Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Diese Dissertation ermöglichte eine eingehende Untersuchung des Zusammenhangs von Zeitintervallen zwischen IVT und ET und dem funktionellen Outcome, gemessen anhand des mRS nach 90 Tagen, bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall. Statistisch wurden 714 Schlaganfallpatienten untersucht, für die umfangreiche Daten dokumentiert wurden, inwiefern „kurze“, „mittlere“ und „lange“ Zeitintervalle sowie 30-Minuten-Intervalle mit dem Behinderungsgrad assoziiert waren. Nach Analyse mittels ordinalen logischen Regressionsmodellen deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass kürzere Intervalle zwischen IVT und ET mit einem besseren funktionellen Outcome 90 Tage nach dem ischämischen Schlaganfall verbunden sind. Diese Assoziation besteht auch nach Adjustierung für vermeintliche Störgrößen. Eine günstige Verschiebung der Verteilung der mRS-Scores konnte grafisch und tabellarisch aufgezeigt werden.

Neben dieser Assoziation mit dem primär untersuchten Zeitintervall konnten ähnliche projektive Zusammenhänge für kürzere Zeitintervalle von der Zeit-zur-IVT als auch von der Zeit-zur-ET beobachtet und statistisch dargestellt werden.

4.2 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Obwohl die Zeit-zur-IVT und die Zeit-zur-ET in vielen Studien untersucht wurden (24, 31, 32), wurde in der Literatur weniger Fokus auf das Intervall zwischen diesen beiden Akuttherapien gelegt. Da die verstrichene Zeit zwischen IVT und ET jedoch vollständig in den Zeitraum der medizinischen Versorgung fällt, kann es einfacher sein, diese zu verbessern. Bestehende Beobachtungsstudien zu diesem Thema waren im Allgemeinen klein und hatten daher nur begrenzte Möglichkeiten, diese Assoziationen auf die Untergruppe der Schlaganfallpatienten zu bewerten, die letztendlich sowohl eine IVT als auch eine ET erhielten.

Unsere Ergebnisse scheinen die Resultate bisheriger Literatur zu bestätigen (25). Das ETIS-Registers (French Endovascular Treatment in Ischemic Stroke) beispielsweise untersuchte 1.986 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall in 6 umfassenden Schlaganfallzentren und konnte aufzeigen, dass eine längere IVT-ET-Zeitlatenz mit einem schlechteren funktionellen Outcome nach 90 Tagen verbunden war (33). Dabei

wurde eine OR für ein gutes funktionelles Outcome pro 30-minütiger Zeitlatenz von 0,91 (95% KI 0,86 bis 0,96) kalkuliert (33). Diese Studie modellierte in ihrer Primäranalyse ein dichotomes „gutes“ Outcome (mRS 0-2 nach 90 Tagen), berichtete jedoch nicht über Ergebnisse für mRS, die in ordinalen Kategorien analysiert wurden.

Die Ergebnisse von Evans et al. (6) zeigten einen statistisch signifikanten Nutzen einer ET innerhalb von 90 Minuten nach einer IVT in einer Post-hoc-Subgruppenanalyse der IMS III-Studie (34). In dieser Analyse wurden jedoch keine Effektschätzungen vorgenommen, so dass kein direkter Vergleich mit unseren Ergebnissen möglich ist.

Studien in Europa, Amerika und Australien haben gezeigt, dass eine vor der ET durchgeführte IVT zu höheren Reperfusionraten ohne signifikant höhere Raten symptomatischer intrakranieller Blutungen im Vergleich zu einer alleinigen ET führte (25, 35). Die Analysen beruhten auf randomisiert kontrollierten Studien, aufgrund dessen ein kausaler Zusammenhang angenommen werden kann. Bedauerlicherweise liegen keine Daten über den Erfahrungsstand der jeweiligen ET-durchführenden Radiologen (Interventionalisten) in den Krankenhäusern vor. Die Anzahl der ET-Behandlungen (alleinige ET ohne vorherige IVT) in den teilnehmenden Krankenhäusern während des Beobachtungszeitraumes reichte von 1 bis 238. In zwei Krankenhäusern wurde die ET erst am Ende des eingeschlossenen Zeitraums eingeführt, was die geringen Zahlen in diesen beiden Krankenhäusern erklärt. Daher gehen wir davon aus, dass die meisten Interventionalisten erfahren waren (25).

4.3 Stärken und Limitationen der Studie

Unsere Studie zeichnet sich durch ihre Größe, eine detaillierte Charakterisierung unserer Patienten und eine strukturierte Aufarbeitung der Daten aus. Dennoch sollten bei der Interpretation unserer Ergebnisse folgende Limitationen Berücksichtigung finden: Da die ET erst seit wenigen Jahren systematisch durchgeführt wird und nur eine Untergruppe von Patienten für diese Behandlung in Frage kommt, ist es schwierig, eine ausreichend hohe Präzision zu erreichen, um aussagekräftige Rückschlüsse zu ziehen. Das B-SPATIAL Register umfasste zum Zeitpunkt der Analysen mehr als 10.000 Patienten mit Schlaganfall. Jedoch erhielten letzten Endes weniger als 10% dieser Patienten (714 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall) sowohl eine Behandlung mit einer IVT als

auch mit einer ET und erfüllten unsere Einschlusskriterien. In unseren adjustierten Modellen spiegeln die breiteren Konfidenzintervalle für die erhaltenen Punktschätzungen dieses begrenzte Maß an Präzision wider.

Wie in jeder Beobachtungsstudie können wir eine Verzerrung unserer Ergebnisse durch unbeobachtete Störgrößen nicht ausschließen. Routinemäßig gesammelte Variablen erlauben keine Rückschlüsse auf die Gründe der IVT-ET-Zeitlatenz. Eine potenziell wichtige, ungemessene Störgröße stellt die Organisation der verschiedenen Krankenhäuser dar. Dazu gehören die geografische Lage des Krankenhauses, das Erfahrungsniveau der Ärzte, Behandlungsprozesse, Arbeitsabläufe und andere strukturelle Elemente. Diese Faktoren sind schwer zu quantifizieren und konnten bei der Datenerhebung nicht einzeln erfasst werden. Um den potenziellen Beitrag dieser Variablen zu berücksichtigen, wurde für die Krankenhausgröße adjustiert (25).

Relevant ist, dass unsere Studienpopulation keine Patienten umfasst, die eine Rekanalisierung eines großen Gefäßverschlusses allein durch eine IVT hatten und damit eine ET nicht mehr notwendig machten. Diese Selektion könnte zu einer Überrepräsentation von Patienten mit schlechteren Ergebnissen geführt haben, da die im Rahmen der IVT schnell rekanalisierten Fälle unsere Einschlusskriterien nicht erfüllten.

Internationale und nationale Datenregister wie das *Safe Implementation of Thrombolysis (SITS)*, das *International Stroke Thrombolysis Register* (36), das *German Stroke Registry* (37) oder das *China National Stroke Registry (CNSR)* (38) verfügen im Vergleich zu unserem Berliner B-SPATIAL Datenregister über höhere Zahlen, allerdings ist hier immer ein Dokumentationsbias zu befürchten und Unterschiede in der Datenerhebung zwischen Krankenhäusern könnten die Qualität und Quantität ihrer gesammelten Daten beeinflussen. Daneben ist die Nachverfolgung des funktionellen Ergebnisses in diesen Registern oft unvollständig. Wir profitierten von einer ausführlichen und systematischen Datenerhebung, die durch den Einsatz standardisierter Protokolle und gemeinsam geschulter, engagierter Studienassistenten und -assistentinnen in allen Krankenhäusern aktiv ermöglicht wurde.

4.4 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung

Die Effektgrößen für Latenzen zwischen einer IVT und einer ET scheinen den Latenzen bei der Zeit-zur-IVT und der Zeit-zur-ET ähnlich zu sein. Das Ausmaß der Zeitintervalle

zwischen den beiden Behandlungen ist jedoch kürzer als die Intervalle in der Zeit bis zur ET. Empirisch hat sich gezeigt, dass die Latenzen in der Zeit bis zur IVT eine größere Bandbreite haben. Dies bedeutet, dass, obwohl die Effektgrößen ähnlich sind, die Gesamtlatenzen in den verschiedenen Zeit-Variablen in absoluten Zahlen nicht gleich sind. Daher könnte der gewählte Ansatz den möglichen Nutzen einer Minimierung der Verzögerung zwischen den beiden Behandlungen in dieser Hinsicht überschätzen. Auf der anderen Seite fällt die verstrichene Zeit zwischen IVT und ET vollständig in den Bereich des medizinischen Managements und könnte daher leichter zu optimieren sein. Die Zeit-zur-IVT und die Zeit-zur-ET beinhalten die Zeit bis zum Beginn der medizinischen Versorgung (z. B. die Latenz bis zur Wahl des Notrufes) und sind daher eher schwer zu modifizieren. Insgesamt weist unsere Studie auf eine bisher zu gering wahrgenommene Relevanz kurzer Zeitintervalle zwischen einer IVT und einer ET für günstige klinische Outcomes über Monate nach einem akuten ischämischen Schlaganfall hin und eröffnet neue Perspektiven in der Schlaganfallversorgung.

5. Schlussfolgerungen

Unsere Ergebnisse zeigen eine deutliche Assoziation zwischen dem Zeitintervall zwischen IVT und ET und den funktionellen Outcomes von Schlaganfallpatienten 90 Tage nach dem Schlaganfall (25). Nach Berücksichtigung von Störgrößen sind unsere Effektschätzungen in ihrer Größenordnung ähnlich den veröffentlichten Effektschätzungen aus der Literatur für Zeit-zur-IVT oder Zeit-zur-ET. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass das Paradigma „time is brain“ (39) auch für die IVT-ET-Latenz gilt. Prozessoptimierungen mit dem Ziel, die verstrichene Zeit zwischen den beiden Behandlungen zu verkürzen, erscheinen daher hochrelevant und sollten in weitere Studien bzgl. ihrer Effekte evaluiert werden.

Literaturverzeichnis

1. Campbell BCV. Thrombolysis and Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Strengths and Synergies. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(2):185-190.
2. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18:439–458.
3. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(24):1581-1587.
4. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E, Investigators SE. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013;368:904-193.
5. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brodt TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group; Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet.* 2010 May 15;375(9727):1695-703.
6. Evans MRB, White P, Cowley P, Werring DJ. Revolution in acute ischaemic stroke care: a practical guide to mechanical thrombectomy. *Pract Neurol.* 2017;17(4):252-265.
7. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ,

- Majoie CB, Dippel DW; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(1):11-20.
8. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1009-1018.
 9. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1019-1030.
 10. Yang P, Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, Treurniet KM, Chen W, Peng Y, Han H, Wang J, Wang S, Yin C, Liu S, Wang P, Fang Q, Shi H, Yang J, Wen C, Li C, Jiang C, Sun J, Yue X, Lou M, Zhang M, Shu H, Sun D, Liang H, Li T, Guo F, Ke K, Yuan H, Wang G, Yang W, Shi H, Li T, Li Z, Xing P, Zhang P, Zhou Y, Wang H, Xu Y, Huang Q, Wu T, Zhao R, Li Q, Fang Y, Wang L, Lu J, Li Y, Fu J, Zhong X, Wang Y, Wang L, Goyal M, Dippel DWJ, Hong B, Deng B, Roos YBWEM, Majoie CBLM, Liu J; DIRECT-MT Investigators. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. *N Engl J Med.* 2020;382(21):1981-1993.
 11. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2285-2295.
 12. Papanagiotou P, Ntaios G. Endovascular Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11(1):e005362.

13. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723–1731.
14. Evans MRB, White P, Cowley P, Werring DJ. Revolution in acute ischaemic stroke care: a practical guide to mechanical thrombectomy. *Pract Neurol*. 2017;17(14):252–265.
15. Dávalos A, Cobo E, Molina CA, Chamorro A, de Miquel MA, Román LS, Serena J, López-Cancio E, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Rubiera M, Gomis M, Renú A, Lara B, Martí-Fàbregas J, Jankowitz B, Cerdà N, Jovin TG; REVASCAT Trial Investigators. Safety and efficacy of thrombectomy in acute ischaemic stroke (REVASCAT): 1-year follow-up of a randomised open-label trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(5):369-376.
16. van den Berg LA, Dijkgraaf MG, Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, Lingsma HF, Majoie CB, Dippel DW, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, van Zwam WH, Roos YB; MR CLEAN Investigators. Two-Year Outcome after Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1341-1349.
17. Mueller L, Pult F, Meisterernst J, Heldner MR, Mono ML, Kurmann R, Buehlmann M, Fischer U, Mattle HP, Arnold M, Mordasini P, Gralla J, Schroth G, El-Koussy M, Jung S. Impact of intravenous thrombolysis on recanalization rates in patients with stroke treated with bridging therapy. *Eur J Neurol*. 2017;24(8):1016-1021.
18. Guedin P, Larcher A, Decroix JP, Labreuche J, Dreyfus JF, Evrard S, Wang A, Gravelleau P, Tassan P, Pico F, Coskun O, Rodesch G, Bourdain F, Lapergue B. Prior IV Thrombolysis Facilitates Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(5):952-957.
19. Ferrigno M, Bricout N, Leys D, Estrade L, Cordonnier C, Personnic T, Kyheng M, Henon H. Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator: Influence on Outcome in Anterior Circulation Ischemic Stroke Treated by Mechanical Thrombectomy. *Stroke*. 2018;49(6):1377-1385.

20. Wang Y, Wu X, Zhu C, Mossa-Basha M, Malhotra A. Bridging Thrombolysis Achieved Better Outcomes Than Direct Thrombectomy After Large Vessel Occlusion: An Updated Meta-Analysis. *Stroke*. 2021;52(1):356-365.
21. Zivelonghi C, Tamburin S. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: the therapeutic window is larger but still "time is brain». *Funct Neurol*. 2018;33(1):5-6.
22. Muchada M, Rodriguez-Luna D, Pagola J, Flores A, Sanjuan E, Meler P, Boned S, Alvarez-Sabin J, Ribo M, Molina CA, Rubiera M. Impact of time to treatment on tissue-type plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45(9):2734-2738.
23. Kunz A, Ebinger M, Geisler F, Rozanski M, Waldschmidt C, Weber JE, Wendt M, Winter B, Zieschang K, Fiebich JB, Villringer K, Erdur H, Scheitz JF, Tütüncü S, Bollweg K, Grittner U, Kaczmarek S, Endres M, Nolte CH, Audebert HJ. Functional outcomes of pre-hospital thrombolysis in a mobile stroke treatment unit compared with conventional care: an observational registry study. *Lancet Neurol*. 2016;15(10):1035-1043.
24. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, Campbell BC, Nogueira RG, Demchuk AM, Tomasello A, Cardona P, Devlin TG, Frei DF, du Mesnil de Rochemont R, Berkhemer OA, Jovin TG, Siddiqui AH, van Zwam WH, Davis SM, Castaño C, Sapkota BL, Franssen PS, Molina C, van Oostenbrugge RJ, Chamorro Á, Lingsma H, Silver FL, Donnan GA, Shuaib A, Brown S, Stouch B, Mitchell PJ, Davalos A, Roos YB, Hill MD; HERMES Collaborators. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1279-1288.
25. Wagner L, Mohrbach D, Ebinger M, Endres M, Nolte CH, Harmel P, Audebert HJ, Rohmann JL, Siegerink B. Impact of time between thrombolysis and endovascular thrombectomy on outcomes in patients with acute ischaemic stroke. *Front Neurol*. 2022 Nov 2;13:1018630.
26. Ebinger M, Siegerink B, Kunz A, Wendt M, Weber JE, Schwabauer E, Geisler F, Freitag E, Lange J, Behrens J, Erdur H, Ganeshan R, Liman T, Scheitz JF, Schlemm L, Harmel P, Zieschang K, Lorenz-Meyer I, Napierkowski I, Waldschmidt C, Nolte CH, Grittner U, Wiener E, Bohner G, Nabavi DG, Schmehl I, Ekkernkamp A, Jungehulsing GJ, Mackert BM, Hartmann A, Rohmann JL, Endres M, Audebert HJ; Berlin_PRe-

- hospital Or Usual Delivery in stroke care (B_PROUD) study group. Association Between Dispatch of Mobile Stroke Units and Functional Outcomes Among Patients With Acute Ischemic Stroke in Berlin. *JAMA*. 2021;325(5):454-466.
27. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006;5(7):603-612.
28. Hauptmann M, Wellmann J, Lubin JH, Rosenberg PS, Kreienbrock L. Analysis of exposure-time-response relationships using a spline weight function. *Biometrics*. 2000 Dec;56(4):1105-8.
29. Ebinger M, Audebert HJ. Stroke care within the golden hour--in reply. *JAMA Neurol*. 2015 Apr;72(4):476-7.
30. Knol MJ, Cessie SL, Algra A, Vandenbroucke JP, Groenwold RHH. Overestimation of risk ratios by odds ratios in trials and cohort studies: alternatives to logistic regression. *CMAJ*. (2012) 184:895-9.
31. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014 Nov 29;384(9958):1929-35.
32. Fransen PS, Berkhemer OA, Lingsma HF, Beumer D, van den Berg LA, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama À Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, van der Lugt A, Dippel DW; Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke in the Netherlands Investigators. Time to Reperfusion and Treatment Effect for Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2016 Feb;73(2):190-6.

33. Zhu F, Gauberti M, Marnat G, Bourcier R, Kyheng M, Labreuche J, Sibon I, Dargazanli C, Arquizan C, Anxionnat R, Audibert G, Mazighi M, Blanc R, Lapergue B, Consoli A, Richard S, Gory B; ETIS Registry Investigators. Time from I.V. Thrombolysis to Thrombectomy and Outcome in Acute Ischemic Stroke. *Ann Neurol*. 2021 Mar;89(3):511-519.
34. Demchuk AM, Goyal M, Yeatts SD, Carrozzella J, Foster LD, Qazi E, Hill MD, Jovin TG, Ribo M, Yan B, Zaidat OO, Frei D, von Kummer R, Cockroft KM, Khatri P, Liebeskind DS, Tomsick TA, Palesch YY, Broderick JP; IMS III Investigators. Recanalization and clinical outcome of occlusion sites at baseline CT angiography in the Interventional Management of Stroke III trial. *Radiology*. 2014 Oct;273(1):202-10.
35. Turc G, Tsivgoulis G, Audebert HJ, Boogaarts H, Bhogal P, De Marchis GM, Fonseca AC, Khatri P, Mazighi M, Pérez de la Ossa N, Schellinger PD, Strbian D, Toni D, White P, Whiteley W, Zini A, van Zwam W, Fiehler J. European Stroke Organisation - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy expedited recommendation on indication for intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischaemic stroke and anterior circulation large vessel occlusion. *Eur Stroke J*. 2022 Mar;7(1):I-XXVI.
36. Keselman B, Cooray C, Vanhooren G, Bassi P, Consoli D, Nichelli P, Peeters A, Sanak D, Zini A, Wahlgren N, Ahmed N, Mazya MV. Intravenous thrombolysis in stroke mimics: results from the SITS International Stroke Thrombolysis Register. *Eur J Neurol*. 2019 Aug;26(8):1091-1097.
37. Alegiani AC, Dorn F, Herzberg M, Wollenweber FA, Kellert L, Siebert E, Nolte CH, von Rennenberg R, Hattingen E, Petzold GC, Bode FJ, Pfeilschifter W, Schäfer JH, Wagner M, Röther J, Eckert B, Kraft P, Pham M, Boeckh-Behrens T, Wunderlich S, Bernkopf K, Reich A, Wiesmann M, Mpotsaris A, Psychogios M, Liman J, Maier I, Berrouschot J, Bormann A, Limmroth V, Spreer J, Petersen M, Krause L, Lowens S, Kraemer C, Zweynert S, Lange KS, Thonke S, Kastrup A, Papanagiotou P, Alber B, Braun M, Fiehler J, Gerloff C, Dichgans M, Thomalla G. Systematic evaluation of stroke thrombectomy in clinical practice: The German Stroke Registry Endovascular Treatment. *Int J Stroke*. 2019 Jun;14(4):372-380.
38. Wang Y, Cui L, Ji X, Dong Q, Zeng J, Wang Y, Zhou Y, Zhao X, Wang C, Liu L, Nguyen-Huynh MN, Claiborne Johnston S, Wong L, Li H; China National Stroke Registry Investigators. The China National Stroke Registry for patients with acute

cerebrovascular events: design, rationale, and baseline patient characteristics. *Int J Stroke*. 2011 Aug;6(4):355-61.

39. Zivelonghi C, Tamburin S. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: the therapeutic window is larger but still "time is brain». *Funct Neurol*. 2018 Jan/Mar;33(1):5-6.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lora Wagner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Zeitabhängigkeit der endovaskulären Thrombektomie infolge intravenöser Thrombolysen für Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall“ (englischer Titel: „Time dependence of Endovascular Thrombectomy following Intravenous Thrombolysis for patients with acute ischaemic stroke“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an der erfolgten Publikation

Lora Wagner hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation: Wagner L, Mohrbach D, Ebinger M, Endres M, Nolte CH, Harmel P, Audebert HJ, Rohmann JL, Siegerink B. Impact of time between thrombolysis and endovascular thrombectomy on outcomes in patients with acute ischaemic stroke. *Front Neurol.* 2022.

Beitrag im Einzelnen:

Für diese Publikation war ich maßgeblich an der Projektgestaltung, der Datenüberprüfung und -auswertung, der Durchführung der Analysen, und der Erstellung von Tabellen, Graphiken und des Manuskriptes beteiligt und verantwortlich. Für das initiale Studiendesign habe ich nach umfassenden Recherchen und unter Supervision die konkrete Fragestellung aufgestellt, die Studienpopulation und Outcome-Parameter ausgewählt und den Analysenplan erstellt.

Nach Ausarbeitung des Projektes befasste ich mit der Prüfung der Plausibilität der erhobenen Daten. Dafür nutze das Statistikprogramm STATA und formulierte über die Internetseite REDCap Hinweise und Bitten zur Nachprüfung an die Studienassistenten und -assistentinnen. Ich habe unter Erstellung von Grafiken und Tabellen Ausreißer sowie nicht schlüssige Werte wie beispielsweise Laborparameter überprüfen und korrigieren lassen.

Sowohl für die Durchführung der statistischen Analysen als auch für die Erstellung aller in der Publikation enthaltenen Tabellen und Graphiken nutze ich das bereits genannte Statistikprogramm STATA. Ich erstellte unter Nutzung der Programmiersprache sämtliche „do-files“, welche anschließend von Dr. Bob Siegerink kontrolliert und korrigiert wurden. Für die Tabellen 1 und 2 sowie die Tabelle im Zusatzmaterial berechnete ich jeden Wert einzeln und übernahm diesen in den genannten Tabellen. Für die Abbildungen 1-3 und die Abbildung im Zusatzmaterial bekam ich zur Erstellung der „do-files“ Hilfe von Dr. Bob Siegerink und übernahm diese als jpeg-Datei in das Manuskript und Dissertation.

Ich schrieb das Manuskript, habe Verbesserungsvorschläge durch die Ko-Autoren und die Fachzeitschriften eingebaut und das Manuskript letztlich bei der Fachzeitschrift „*Frontiers in Neurology*“ eingereicht. Nach Annahme des Manuskriptes als Publikation schrieb ich allein diese Dissertation in der vorliegenden Form.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Druckexemplar der Publikation



OPEN ACCESS

EDITED BY
Longxuan Li,
Shanghai Jiao Tong University, China

REVIEWED BY
Qiang Li,
Shanghai Jiao Tong University, China
Xiuyu Du,
Shanghai Municipal Hospital of
Traditional Chinese Medicine, China

*CORRESPONDENCE
Jessica L. Rohmann
jessica.rohmann@charite.de

[†]These authors have contributed
equally to this work and share last
authorship

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Stroke,
a section of the journal
Frontiers in Neurology

RECEIVED 13 August 2022
ACCEPTED 03 October 2022
PUBLISHED 02 November 2022

CITATION
Wagner L, Mohrbach D, Ebinger M,
Endres M, Nolte CH, Harmel P,
Audebert HJ, Rohmann JL and
Siegerink B (2022) Impact of time
between thrombolysis and
endovascular thrombectomy on
outcomes in patients with acute
ischaemic stroke.
Front. Neurol. 13:1018630.
doi: 10.3389/fneur.2022.1018630

COPYRIGHT
© 2022 Wagner, Mohrbach, Ebinger,
Endres, Nolte, Harmel, Audebert,
Rohmann and Siegerink. This is an
open-access article distributed under
the terms of the [Creative Commons
Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use,
distribution or reproduction in other
forums is permitted, provided the
original author(s) and the copyright
owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is
cited, in accordance with accepted
academic practice. No use, distribution
or reproduction is permitted which
does not comply with these terms.

Impact of time between thrombolysis and endovascular thrombectomy on outcomes in patients with acute ischaemic stroke

Lora Wagner¹, Desiree Mohrbach^{1,2}, Martin Ebinger^{1,3},
Matthias Endres^{1,2,4,5,6}, Christian H. Nolte^{1,2,4}, Peter Harmel^{1,2},
Heinrich J. Audebert^{1,2}, Jessica L. Rohmann^{1,7*†} and
Bob Siegerink^{1,8†}

¹Center for Stroke Research Berlin, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ²Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ³Klinik für Neurologie, Medical Park Berlin Humboldtmühle, Berlin, Germany, ⁴Berlin Institute of Health (BIH), Charité—Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ⁵German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Partner Site Berlin, Berlin, Germany, ⁶German Centre for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Berlin, Berlin, Germany, ⁷Institute of Public Health, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ⁸Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden University, Leiden, Netherlands

Background: Benefits of endovascular thrombectomy (ET) after intravenous thrombolysis (IVT) for patients with acute ischaemic stroke (AIS) have been demonstrated, but analyses of the relationship between IVT-ET time delay and functional outcomes among patients receiving both treatments are lacking.

Methods: We used data from the "Berlin—Specific Acute Treatment in Ischaemic and haemorrhagic stroke with Long-term outcome" (B-SPATIAL) registry. Between January 1st, 2016 and December 31st, 2019, we included patients who received both IVT and ET. The primary outcome was the 3-month ordinal modified Rankin scale (mRS) score. The IVT-ET time delay was analyzed in categories and continuously. We used adjusted ordinal logistic regression to estimate common odds ratios (cOR) and 95% confidence intervals (CI). Secondary analyses involved flexible modeling of IVT-ET delay and dichotomous outcomes.

Results: Of 11,049 patients, 714 who received IVT followed by ET were included. Compared with having an IVT-ET window >120 min (reference), for an IVT-ET window < 30 min, we obtained adjusted cORs for mRS of 0.41 (95% CI: 0.22 to 0.78); and 0.52 (95% CI: 0.33 to 0.82) for 30 to 120 min. Secondary analyses also found protective effects of shorter time delays against "poor" functional outcomes at 3 months.

Conclusions: In patients with AIS, shorter IVT-ET intervals were associated with better 3-month functional outcomes. While the time-to-IVT and time-to-ET

include the time until medical attention is received, the IVT-ET time delays fall entirely within the domain of medical management and thus might be easier to optimize.

KEYWORDS

ischaemic stroke, time-to-treatment, thrombolysis, thrombectomy, functional outcome, modified Rankin Scale, registry

Introduction

Acute ischaemic stroke (AIS) is one of the most common causes of morbidity and disability worldwide (1). There are two main acute treatment options for AIS, i.e., intravenous thrombolysis (IVT) and endovascular thrombectomy (ET) (2). In 2015, results from five randomized trials provided evidence for the superiority of ET, mostly in combination with IVT (“bridging thrombolysis”), compared to IVT alone (3–7). The benefits of IVT and ET combination therapy may be attributable to the ability of IVT to degrade remaining clot fragments, reduce ET procedure duration, and expedite recanalisation (8). Benefits of both recanalizing treatments, however, are known to diminish with increasing delay from symptom onset (or time last seen well) (9), hence, an earlier start of ET after IVT might result in more favorable outcomes for AIS patients.

Although “time-to-treatment” is a generally well-researched topic in stroke (10, 11), typically measured as the time of symptom onset to treatment initiation, the potential impact of the specific time delay between IVT and ET has not been well studied.

We aimed to estimate the effect of the time delay between IVT and ET on functional outcome as measured by the modified Rankin Scale (mRS) score 90 days after stroke among AIS patients who received both IVT and ET using prospectively-collected data from a large stroke registry in Berlin, Germany.

Materials and methods

Study design and setting

The Berlin—SPecific Acute Treatment in Ischemic or haemorrhagic stroke with Long term follow-up (B-SPATIAL) registry ([Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) identifier: NCT03027453) is a prospective, multicentre, observational registry of adult acute stroke and TIA patients presenting at one of 15 hospitals with stroke units in Berlin since January 1st, 2016. Patients aged 18 years or older of any sex with ICD-10 diagnoses of ischaemic stroke (I63), haemorrhagic stroke (I61), or Transient Ischaemic Attack (TIA) (G45.0–G45.3 and G45.5–G45.9) were eligible for inclusion in the registry. The registry includes data from patients transported to hospital by one of three Berlin mobile stroke units (MSUs) (12). Patients or their legal representatives were informed about the purpose and the procedures of the registry and had the opportunity to “opt-out” at multiple time points.

Scientific evaluation of the B-SPATIAL registry was approved by the local ethics committee of the Charité–University Medicine Berlin (EA1/208/21).

The present study uses data collected through December 31st, 2019 by dedicated study nurses according to a standardized protocol, including hospital records and data from patient interviews or questionnaires. In cases of no response, information about patients’ vital status was obtained via the city registry office 4 months after the index event (12).

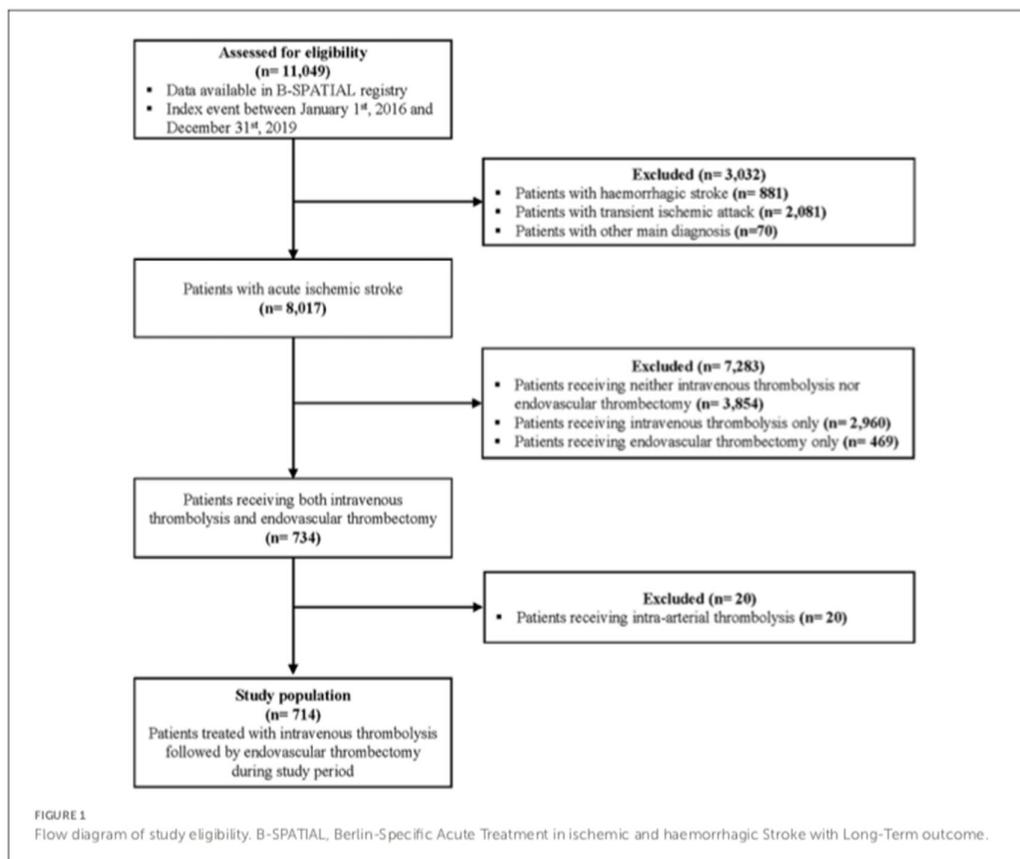
In the present study, we restricted our sample to include only ischaemic stroke patients with symptom onset or time last seen well within 6 h of arrival at a participating hospital. We excluded patients with primary haemorrhagic stroke or TIA, as well as those with symptom remission before ambulance or hospital arrival, as they were not considered candidates for acute treatment (12). We included only patients who initiated both IVT and ET treatments in our analyses. Patients who received IVT while simultaneously undergoing ET (intra-arterial thrombolysis) were excluded.

Patient characteristics

We obtained information about age, sex, blood pressure, blood glucose, and comorbidities, including atrial fibrillation, diabetes mellitus, and hypertension. In addition, we extracted clinical information including National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores and vessel occlusion site (internal carotid artery, anterior cerebral artery, middle cerebral artery, and posterior cerebral artery).

Exposure measures

The main exposure variable of interest, the elapsed time between IVT and ET (IVT-ET time delay), was computed as the difference between time of IVT initiation and time of ET initiation. In the analyses, we used both a primary clinical categorization (“short,” “medium,” “long”) of each time-to-treatment (time-to-IVT: <60 min, 60–120 min, >120 min; time to ET: <120 min, 120–280 min, >280 min; IVT-ET time delay: <30 min, 30–120 min, >120 min), as well as a secondary exposure scale, in which we considered the IVT-ET time delay continuously, in 30-min incremental units.



Outcome measures

Our primary outcome of interest was the functional outcome as defined by the modified Rankin Scale (mRS) score at 90 days after stroke. The mRS is a 7-point ordinal scale ranging from 0 ("no neurological symptoms") to 6 ("death") (13). In line with prior literature (3–7), we also present results using a dichotomous secondary outcome, modeling a "poor" (mRS: 3–6) vs. "favorable" (mRS: 0–2) functional outcome.

Statistical analysis

We present medians and interquartile range limits (IQRL) for all continuous and ordinal variables, means and standard deviations for all normally distributed variables, and frequencies and percentages for categorical variables.

We used ordinal logistic regression (shift analysis) to obtain crude and adjusted common odds ratios (cOR) with corresponding 95% confidence intervals

(95% CI) for the primary analysis. We further present results from crude and adjusted ordinal logistic regression models for the exposure variables time-to-IVT and time-to-ET.

The confounding adjustment strategy was determined *a priori* by selecting variables that are thought to be common causes of both the exposure and outcome or risk factors for the outcome. We included the following continuous variables in the adjusted models: age, NIHSS, blood pressure, blood glucose, and time-to-IVT, as well as the following categorical variables: sex, diagnosis of atrial fibrillation, diabetes mellitus, hypertension (or antihypertensive medication use), hospital size, time-to-IVT and vessel occlusion site. We created the variable "hospital size" to capture the relative sizes of the clinics as a proxy for structural factors such as geographic location, experience levels of the hospitals' physicians, treatment processes, and workflow. Of the 15 participating hospitals, five were included in each category: (1) treating <4%, (2) Treating 4–10% or (3) treating >10% of all registry patients.

Missing values were assumed to be missing at random (MAR) and imputed using multiple imputation by chained equations (MICE) with 10 imputed datasets. The primary analyses were performed on the imputed datasets.

In the secondary analysis, we used logistic regression to estimate the effect of the IVT-ET time delay on the dichotomous 3-month functional outcome. To accommodate potential non-linear effects, IVT-ET time delay was modeled using splines (using *mksplines* in Stata) with knots set at every 30 min and using the 60-min knot as a reference. The 60-min reference was chosen based on the so-called “golden hour” of stroke, the time within which the initiation of reperfusion treatments are most effective for eligible acute ischemic stroke patients (14). This secondary analysis was performed in complete cases only (no imputation). We present a graphical representation of the binary odds ratio (OR) estimates for having a “poor” outcome (mRS > 2) computed using multivariable logistic regression models adjusted for the aforementioned set of confounders.

Binary OR are commonly misinterpreted as being synonymous with relative risk, which can be especially problematic when the outcome is common (15). Since the prevalence of a “poor” outcome was approximately 50% in our study population, we opted to perform an additional modification to the aforementioned secondary analysis. We again used splines to model the IVT-ET time delay, this time obtaining adjusted relative risk (RR) estimates for the binary outcome using a modified Poisson regression modelling approach with robust standard errors (16). These results for having a “poor” functional outcome were also visualized with the 60-min knot as a reference.

All analyses were performed using STATA/IC 14 software (STATA Corp Ltd.).

Results

Study population

Out of 11,049 patients meeting eligibility criteria for the B-SPATIAL registry between January 1st, 2016 and December 31st, 2019, a total of 714 patients treated with both IVT and ET were ultimately included in this study (Figure 1). Of these, 133 patients were transported by MSUs.

Baseline characteristics

AIS patients receiving IVT and ET consisted primarily of elderly people suffering from moderate to severe strokes (Average age 72 years \pm 14 and median NIHSS score of 15 (IQR 10–19). Fifty-one percent of those comprising the study population were female. A full summary of the baseline characteristics including times-to-treatment is displayed in Table 1.

TABLE 1 Baseline clinical and treatment characteristics of patients at hospital admission.

Variable	Acute ischaemic stroke patients receiving intravenous thrombolysis then endovascular thrombectomy (n = 714)
Patients transported with MSU, n (%)	133 (19)
Age, y, mean (SD)	72 (14)
median (IQR)	75 (63–81)
Sex †, female, n (%)	364 (51)
Hospital size (based on percentage of registry patients treated)	
<4%, n (%)	60 (8)
4–10%, n (%)	199 (28)
>10%, n (%)	455 (64)
Comorbidities	
Atrial fibrillation ‡, n (%)	271 (38)
Diabetes mellitus ‡, n (%)	161 (23)
Hypertension ‡, n (%)	560 (78)
NIHSS †, median (IQR)	15 (10–19)
Systolic blood pressure ‡, mmHg, mean (SD)	156 (30)
Diastolic blood pressure ‡, mmHg, mean (SD)	85 (17)
Blood glucose ‡, mg/dl, mean (SD)	135 (42)
Vessel occlusion site	
Internal carotid artery, n (%)	76 (11)
Anterior cerebral artery, n (%)	18 (3)
Middle cerebral artery, n (%)	454 (63)
Posterior cerebral artery, n (%)	23 (3)
Other or no information available, n (%)	143 (20)
Time from symptom onset to IVT, mins, mean (SD), median (IQR)	112 (64) 90 (68–135)
Time from symptom onset to ET, mins, mean (SD), median (IQR)	194 (131) 169 (130–224)
Time between IVT and ET, mins, mean (SD), median (IQR)	82 (116) 66 (44–92)

SD, standard deviation; IQR, interquartile range limits; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; IVT, intravenous tissue-type plasminogen activator; ET, Endovascular Thrombectomy; MSU, Mobile Stroke Unit; † variable had <10% missing values; ‡ variable had >10% missing values.

43 (6%) patients had already experienced prior ischemic stroke or TIA according to their medical documentation. 67 (9%) patients developed a symptomatic secondary intracerebral hemorrhage, and 54 (8%) patients died in-hospital. The mRS 90 days after the index event was available for 573 (80%) patients, with a median value of 3 (IQR 1–5).

TABLE 2 Ordinal logistic regression results, effect estimates for IVT-ET time delay on mRS score 90 days after index acute ischaemic stroke event.

Time delay between intravenous thrombolysis and endovascular thrombectomy	mRS at 90 days	
	Unadjusted cOR (95% CI)	Adjusted cOR† (95% CI)
Primary exposure categorization		
<30 mins (n = 71)	0.64 (0.35 to 1.17)	0.41 (0.22 to 0.78)
30–120 mins (n = 551)	0.71 (0.46 to 1.10)	0.52 (0.33 to 0.82)
>120 mins (n = 92)	1 (reference)	1 (reference)
Exposure as a continuous variable		
per 30-min reduction in IVT-ET time delay	0.97 (0.92 to 1.02)	0.94 (0.88 to 1.00)

cOR, common Odds ratio obtained from the ordinal logistic regression models for each exposure category; CI, Confidence interval; IVT, Intravenous Thrombolysis; ET, Endovascular Thrombectomy; mRS, modified Rankin Scale.

†Adjusted for, age, sex, NIHSS, blood pressure, blood glucose, atrial fibrillation, diabetes mellitus, hypertension, hospital size, vessel occlusion site, and time-to-IVT.

We also provide baseline characteristics stratified by IVT-ET time delay groups in [Supplementary Table S1](#).

Impact of IVT-ET time delay on functional outcome

In the primary analysis, after confounding adjustment, we found that having a “short” or “medium” time delay between IVT and ET was associated with a favorable shift in the distribution of mRS scores (shift to lower scores) 90 days after AIS compared with having a “long” time delay ([Table 2](#)). Compared to having an IVT-ET time delay of >120 min (reference), for an IVT-ET time delay of fewer than 30 min, we obtained a beneficial adjusted cOR of 0.41 (95% CI 0.22 to 0.78), and for IVT-ET time delays between 30 to 120 min, an adjusted cOR of 0.52 (95% CI 0.33 to 0.82).

Treating the exposure as a continuous variable in the primary analysis, each 30-min reduction in time delay was found to be associated with a favorable shift in the distribution of mRS based on the point estimate, though this result was not statistically significant (adjusted cOR of 0.94, 95% CI 0.88 to 1.00).

The corresponding results for the time-to-IVT and time-to-ET exposures are described and presented in the [Supplementary Results](#) and [Supplementary Table S2](#).

[Figure 2](#) shows the unadjusted mRS distribution across the three primary IVT-ET time delay groups. As depicted, the shorter the IVT-ET time delay, the more favorable the shift toward lower 90-day mRS scores. Similarly, [Figure 3](#) shows a higher adjusted binary OR for “poor” 90-day functional outcome with increasing time delay between IVT and ET. [Supplementary Figure S1](#) shows a modified version of [Figure 3](#) using risk ratios instead of ORs.

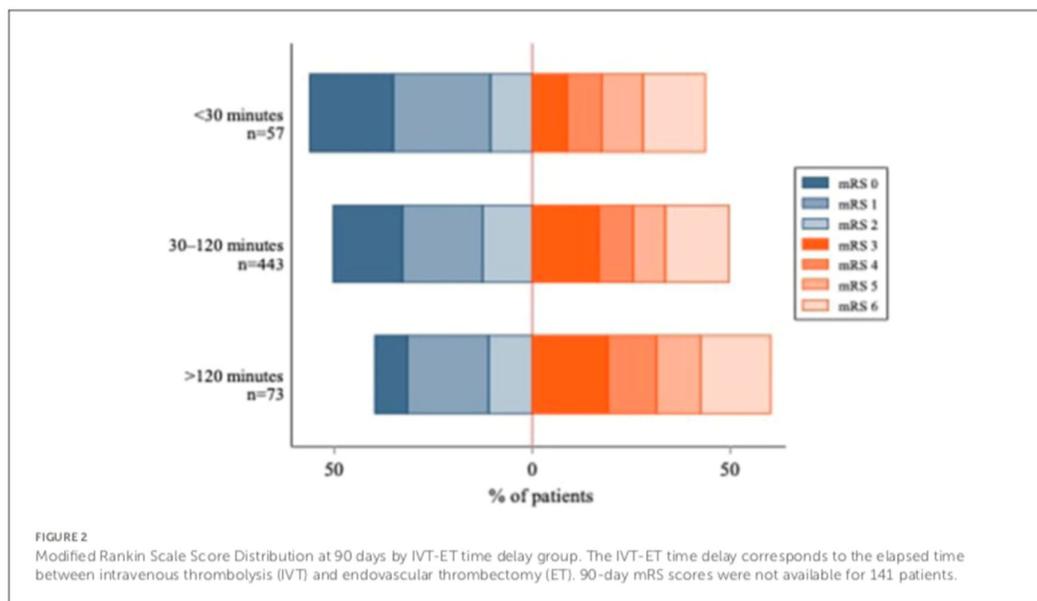
Discussion

Our findings provide a detailed analysis of the relationship between the elapsed delay in time between IVT and ET and functional outcomes in ischaemic stroke patients who received both treatments. Our results indicate that shorter IVT-ET time delays are associated with better functional outcomes 3 months after ischaemic stroke, corresponding to a favorable shift in the distribution of mRS scores. These effect estimates are similar to the protective effects for reducing time-to-IVT or time-to-ET treatment in both direction and magnitude. Consistent with our findings, prior research has consistently demonstrated detrimental effects of longer time-to-IVT and time-to-ET in different settings ([10, 11, 17](#)).

Rapid initiation of ET following IVT appears to have a considerable protective benefit, whereas longer delays between treatments appear to be detrimental in terms of longer-term functional outcomes. Our findings corroborate those of the French Endovascular Treatment in Ischemic Stroke (ETIS) registry ([18](#)). Zhu et al. analyzed 1,986 AIS patients in six comprehensive stroke centers, and found that having a longer IVT-ET time delay was associated with a worse functional outcome at 90 days (adjusted OR for the favorable outcome (mRS 0–2) per 30-min increase = 0.91, 95% CI 0.86 to 0.96) ([18](#)). Findings from Evans et al. ([19](#)) indicated a significant benefit of ET within 90 minutes after IVT ([20](#)) in a *post-hoc* subgroup analysis of the IMS III trial.

Recent studies mainly conducted in Europe, North America and Australia suggest that IVT before ET has a beneficial effect, even in patients treated with ET ([21](#)). IVT followed by ET was associated with higher reperfusion rates without a significantly higher rate of symptomatic intracranial hemorrhage compared to ET alone. We unfortunately do not have data on the experience level of individual ET operators at the hospitals participating in the B-SPATIAL registry. However, the number of ET treatments performed in the participating hospitals (also counting ETs without prior IVT) ranged from 1 to 238 during the included time period. In two hospitals, the thrombectomy service was first introduced at the end of the inclusion period, explaining the low numbers of ET treatments seen in those two hospitals. Therefore, we assume that most interventionalists were rather experienced.

When interpreting our findings, readers should consider our study's strengths and limitations. At the time of analysis, the B-SPATIAL registry comprised more than 10,000 stroke patients,

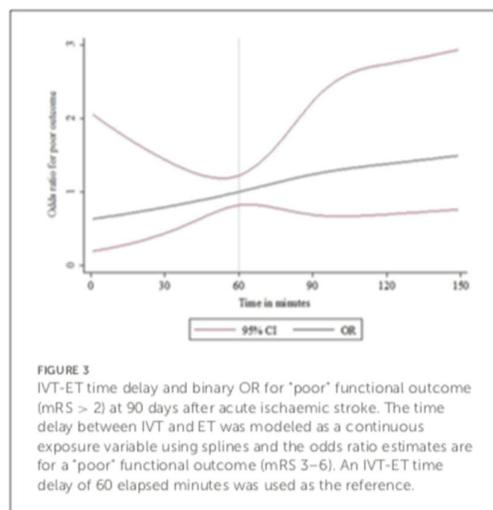


yet <10% ultimately received both IVT and ET, meeting our inclusion criteria (714 AIS patients). Despite this being a sufficient sample size for our chosen analyses, we did not have enough power to assess potential effect modification.

International and national efforts such as Safe Implementation of Thrombolysis (SITS), International Stroke Thrombolysis Register, the German Stroke Registry, or The China National Stroke Registry (CNSR) (22–24) may have reached higher numbers than our Berlin-based registry, but differences in data collection between hospitals can affect the quality and quantity of their collected data and follow-up of functional outcome is often incomplete. Our analyses benefitted from the comprehensive and systematic data collection, which was actively promoted in the B-SPATIAL registry through the use of standardized protocols and trained, dedicated study nurses in all hospitals with a stroke unit in Berlin, Germany.

Of note, our study population did not include patients who had recanalisation of their large vessel occlusion through IVT alone. This selection may have led to an overrepresentation of patients with worse outcomes, since rapidly resolving cases did not meet our inclusion criteria.

Finally, we further acknowledge that the routinely collected variables included as covariates may not have fully captured potential causes of IVT-ET time delays that are also causes of functional outcomes. A potential source of residual confounding we considered important is hospital organisation. This includes the hospital's geographic location, angiography facility, diagnostic and therapeutic workflows, and other structural elements. However, since these factors are difficult to quantify, they could not be individually captured in the



registry. For this reason, we opted to adjust for hospital size as a proxy variable. Indeed, the exact causes of IVT-ET time delays likely differ per setting. Once identified and implemented, targeted improvement measures are likely to reduce delays and subsequently impact patient outcomes.

Our findings indicate a meaningful relationship between the time delay between IVT and ET and the functional outcomes of ischaemic stroke patients three months after stroke. After accounting for confounding including time-to-IVT, our effect

estimates are similar in magnitude to published effect estimates from the literature for time-to-IVT or time-to-ET. While the time-to-IVT and time-to-ET include the time until medical attention is received (e.g., response following emergency call), and are therefore difficult to modify, the elapsed time between IVT and ET falls entirely within the domain of medical management and thus might be easier to optimize.

Data availability statement

The data analyzed in this study was obtained from the Berlin - Specific Acute Treatment in Ischemic or haemorrhagic stroke with Long term follow-up (B-SPATIAL) registry, the following licenses/restrictions apply: The datasets presented in this article are not readily available because of data protection regulations. Data can be made available in a de-identified manner to researchers upon reasonable request (to the extent allowed by the registry's data protection agreement). Requests to access these datasets should be directed to Jessica L. Rohmann, jessica.rohmann@charite.de.

Ethics statement

The scientific evaluation of B-SPATIAL registry data was approved by the Ethics Committee of Charité-Universitätsmedizin Berlin (EA1/208/21). The B-SPATIAL registry used an opt-out mechanism for patient inclusion. Two months after their index event, patients were informed in writing about the inclusion of their record in the B-SPATIAL registry and had multiple opportunities to opt out.

Author contributions

LW, HA, and BS conceptualized the study. MEb, MEn, CN, PH, and HA were involved in data acquisition. The statistical analyses were planned and conducted by LW and BS, also in consultation with DM and JR. LW, HA, JR, and BS interpreted the results and drafted the manuscript. LW created all figures and tables. HA provided funding for the project and as well as project supervision together with BS and JR. All authors critically revised the final version of the manuscript.

Funding

The B-SPATIAL registry was funded by the German Federal Ministry of Education and Research and the German Research Foundation (DFG) granted to the Center for Stroke Research Berlin. MEn further reports funding from the DFG under Germany's Excellence Strategy - EXC-2049 - 390688087. The funders had no role in study design, analysis of the data, interpretation of the results, or drafting of the text.

Acknowledgments

We thank the Berlin Fire Brigade, responsible for the Berlin Dispatch Center and EMS, for continuous collaboration and support. We further thank the Berlin Data Protection Office (Berliner Beauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit) and the data protection officer of the Charité-Universitätsmedizin Berlin for advice and support. We are grateful to all collaborating hospitals and the study nurses for their continued engagement.

Conflict of interest

Author JR reports receiving a grant from Novartis Pharma for a self-initiated research project on migraine remission unrelated to this work. Author MEn reports receiving grants from Bayer and fees paid to the Charité-Universitätsmedizin Berlin from AstraZeneca, Bayer, BMS, Pfizer, Daiichi Sankyo, Amgen, GSK, Sanofi, Covidien, and Novartis, outside of this work. Author CN received research grants from German Ministry of Research and Education, German Center for Neurodegenerative Diseases, German Center for Cardiovascular Research, and speaker and/or consultation fees from Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Pfizer Pharma, Daiichi Sankyo, Alexion, Abbott, and Bayer. Author HA received research grants from German Ministry of Research and Education and the German Research Foundation for the B-SPATIAL registry and the B_PROUD study and reports personal fees from Bayer Vital, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Novo Nordisk, Pfizer, and from Sanofi outside the submitted work.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.1018630/full#supplementary-material>

References

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* (2021) 20:795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
2. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E, SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* (2013) 368:904–13. doi: 10.1056/NEJMoa1213701
3. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* (2015) 372:1019–30. doi: 10.1056/NEJMoa1414905
4. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* (2015) 372:11–20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587
5. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, et al. EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* (2015) 372:1009–18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792
6. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* (2015) 372:2296–306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780
7. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. SWIFT PRIME Investigators. Stent retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* (2015) 372:2285–95. doi: 10.1056/NEJMoa1415061
8. Ferrigno M, Bricout N, Leys D, Estrade L, Cordonnier C, Personnic T, et al. Intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: influence on outcome in anterior circulation ischemic stroke treated by mechanical thrombectomy. *Stroke.* (2018) 49:1377–85. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020490
9. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brodt TG, Toni D, Grotta JC, et al. ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet.* (2010) 375:1695–703. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60491-6
10. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, et al. HERMES Collaborators. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA.* (2016) 316:1279–88. doi: 10.1001/jama.2016.13647
11. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* (2014) 384:1929–35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5
12. Kunz A, Ebinger M, Geisler F, Rozanski M, Waldschmidt C, Weber JE, et al. Functional outcomes of pre-hospital thrombolysis in a mobile stroke treatment unit compared with conventional care: an observational registry study. *Lancet Neurol.* (2016) 15:1035–43. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30129-6
13. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol.* (2006) 5:603–12. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70495-1
14. Ebinger M, Kunz A, Wendt M, Rozanski M, Winter B, Waldschmidt C. Effects of golden hour thrombolysis: a Prehospital Acute Neurological Treatment and Optimization of Medical Care in Stroke (PHANTOM-S) substudy. *JAMA Neurol.* (2015) 72:25–30. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3188
15. Knol MJ, Cessie SL, Algra A, Vandembroucke JP, Groenwold RHH. Overestimation of risk ratios by odds ratios in trials and cohort studies: alternatives to logistic regression. *CMAJ.* (2012) 184:895–9. doi: 10.1503/cmaj.101715
16. Zou G, A. modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol.* (2004) 159:702–6. doi: 10.1093/aje/kwh090
17. Fransen PS, Berkhemer OA, Lingsma HF, Beumer D, van den Berg LA, Yoo AJ, et al. Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke in the Netherlands Investigators. Time to reperfusion and treatment effect for acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* (2016) 73:190–6. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.3886
18. Zhu F, Gauberti M, Marnat G, Bourcier R, Kyheng M, Labreuche J, et al. ETIS Registry Investigators. Time from IV thrombolysis to thrombectomy and outcome in acute ischemic stroke. *Ann Neurol.* (2021) 89:511–9. doi: 10.1002/ana.25978
19. Evans MRB, White P, Cowley P, Werring DJ. Revolution in acute ischaemic stroke care: a practical guide to mechanical thrombectomy. *Pract Neurol.* (2017) 17:252–65. doi: 10.1136/practneurol-2017-001685
20. Demchuk AM, Goyal M, Yeatts SD, Carrozella J, Foster LD, Qazi E, et al. IMS III Investigators. Recanalization and clinical outcome of occlusion sites at baseline CT angiography in the Interventional Management of Stroke III trial. *Radiology.* (2014) 273:202–10. doi: 10.1148/radiol.14132649
21. Turc G, Tsvigoulis G, Audebert HJ, Boogaerts H, Bhogal P, De Marchis GM, et al. European Stroke Organisation - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy expedited recommendation on indication for intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischaemic stroke and anterior circulation large vessel occlusion. *Eur Stroke J.* (2022) 7:1–XXVI. doi: 10.1177/23969873221076968
22. Keselman B, Cooray C, Vanhooren G, Bassi P, Consoli D, Nichelli P, et al. Intravenous thrombolysis in stroke mimics: results from the SITS international stroke thrombolysis register. *Eur J Neurol.* (2019) 26:1091–7. doi: 10.1111/ene.13944
23. Alegiani AC, Dorn F, Herzberg M, Wollenweber FA, Kellert L, Siebert E, et al. Systematic evaluation of stroke thrombectomy in clinical practice: the German STROKE Registry endovascular treatment. *Int J Stroke.* (2019) 14:372–80. doi: 10.1177/1747493018816194
24. Wang Y, Cui L, Ji X, Dong Q, Zeng J, Wang Y, et al. China National Stroke Registry Investigators. The China National Stroke Registry for patients with acute cerebrovascular events: design, rationale, and baseline patient characteristics. *Int J Stroke.* (2011) 6:355–61. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00584.x

Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

Komplette Publikationsliste

- Wagner L, Mohrbach D, Ebinger M, Endres M, Nolte CH, Harmel P, Audebert HJ, Rohmann JL, Siegerink B. Impact of time between thrombolysis and endovascular thrombectomy on outcomes in patients with acute ischaemic stroke. *Front Neurol.* 2022 Nov 2;13:1018630. doi: 10.3389/fneur.2022.1018630. PMID: 36408513; PMCID: PMC9667508.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit hätte in dieser Form ohne die Unterstützung zahlreicher Personen nicht ermöglicht werden können. Daher möchte ich allen an dieser Stelle einen herzlichen Dank aussprechen.

Zuallererst möchte ich ganz herzlich meinen Betreuern Bob Siegerink, Jessica L. Rohmann und Heinrich J. Audebert dafür danken, dass sie mir zu jeder Zeit zur Seite standen und mich in allen Angelegenheiten beraten und gefördert haben. Sie gaben mir das Gefühl von Sicherheit, mich bei allen Problemen bezüglich Publikation und Dissertation an sie wenden zu können. Besonders durch Bob Siegerink habe ich großes Interesse an der medizinischen Forschung gewonnen und erhielt die dafür notwendige Ausbildung und das Wissen. Ich empfinde es als große Ehre, mit diesen Menschen zusammengearbeitet zu haben.

Im Rahmen der Arbeit an der Studie möchte ich dem gesamten Team von B-SPATIAL danken. Durch die Zusammenarbeit konnte ich wesentliche Einblicke in die Forschung erhalten und habe in diesem Bereich zahlreiche Erfahrungen sammeln können. Irina Lorenz-Meyer und Ira Napierkowski unterstützten mich immer in allen Anliegen zum Thema Organisation und Datenmanagement. Außerdem möchte ich besonders die Zusammenarbeit mit Desiree Mohrbach hervorheben, mit welcher ich zeitgleich an der Arbeit an den B-SPATIAL-Projekten begann. Es war mir eine große Hilfe, mich mit ihr austauschen und unsere Projekte besprechen zu können. Die dadurch entstandene Freundschaft bereicherte mich sowohl fachlich als auch menschlich sehr.

Im privaten Umfeld möchte ich meinen Freunden und meiner Familie für ihre Offenheit und den ständigen Rückhalt danken. Meine Familie hat mich in meinem bisherigen Leben immer vorangetrieben und mir die nötige Motivation und Kraft in Schule, Studium und insbesondere dieser Arbeit gegeben. Vor allem danke ich meiner Schwester Jessica Wagner für ihre ständige Bereitschaft zur Verbesserung meiner englischen Sprache und ihr Vertrauen in mich. Ich konnte mich jederzeit auf ihre Unterstützung verlassen und sämtliche Inhalte und Illustrationen dieser Dissertation mit ihr besprechen. Sie begleitete mich in der gesamten Zeit dieser Arbeit.

Einen großen Dank möchte ich an meinen geliebten Partner Matthes Wilhelm aussprechen, mit dem ich alles bis ins kleinste Detail besprechen konnte. Seine ständige emotionale Unterstützung und die aufbauenden Worte haben mich speziell in der abschließenden Phase dieser Arbeit vorangetrieben.

Zuletzt möchte ich noch einen großen Dank an meine Freunde aussprechen, welche mir oft Motivation zusprachen und eine Inspiration in allen Lebenslagen waren. Insbesondere der Austausch über Studium und Dissertation mit meiner Kommilitonin und sehr guten Freundin Franzisca von Köckritz erleichterte mir oft den Alltag. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.